

## ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

### Авторы номера

Сухих Г. Т.  
Серов В. Н.  
Ашрафян Л. А.  
Байрамова Г. Р.  
Баранов И. И.  
Долгушина Н. В.  
Донников А. Е.  
Зубков В. В.  
Ионов О. В.  
Калинина Е. А.  
Кан Н. Е.  
Киселев В. И.  
Павлович С. В.  
Пекарев О. Г.  
Подуровская Ю. Л.  
Прилепская В. Н.  
Припутневич Т. В.  
Тетрашвили Н. К.  
Трофимов Д. Ю.  
Тютюнник В. Л.  
Уварова Е. В.  
Филиппова Е. А.  
Франкевич В. Е.  
Чернуха Г. Е.  
Шмаков Р. Г.  
и другие

### Геннадий Тихонович Сухих

Интервью с академиком РАН,  
директором Научного центра акушерства,  
гинекологии и перинатологии  
имени академика В. И. Кулакова  
читайте на с. 4–5

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# Доктор.Ру

№ 3 (132), 2017





Научно-практический медицинский рецензируемый журнал «Доктор.Ру»  
Гинекология Эндокринология  
№ 3 (132), 2017 год

Включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Редактор выпуска  
Баранов И. И.

Редакционный совет  
журнала «Доктор.Ру»  
Гинекология Эндокринология  
Андреева Е. Н., д. м. н.  
Анциферов М. Б., д. м. н., профессор  
Дедов И. И., академик РАН, д. м. н., профессор  
Мельниченко Г. А., академик РАН, д. м. н., профессор  
Петунина Н. А., д. м. н., профессор  
Прилепская В. Н., д. м. н., профессор  
Радзинский В. Е., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор  
Савельева Г. М., академик РАН, д. м. н., профессор  
Серов В. Н., академик РАН, д. м. н., профессор  
Сутурина Л. В., д. м. н., профессор  
Фатуллин И. Ф., д. м. н., профессор  
Шестакова М. В., академик РАН, д. м. н., профессор

Научные редакторы  
Андреева Е. Н., д. м. н.  
Арсланян К. Н., к. м. н., доцент  
Глинкина Ж. И., д. б. н.  
Костин И. Н., д. м. н., доцент  
Свердлова Е. С., к. м. н.  
Сохова З. М., к. м. н.  
Флоренсов В. В., д. м. н., профессор  
Чечнева М. А., д. м. н.  
Эрдес С. И., д. м. н., профессор

Директор журнала  
Антониади Е. Г.,  
antoniadi@rusmg.ru

Проект-директор редакции  
Елисова О. В., к. м. н.  
proekt@rusmg.ru

Реклама  
reklama@rusmg.ru

Фото на первой обложке и с. 4 предоставлены Научным центром акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова

Адрес редакции  
107078, г. Москва,  
ул. Новая Басманная,  
д. 23, стр. 1а, а/я 52.  
Тел.: (495) 580-09-96

Учредитель Некоммерческое партнерство содействия развитию системы здравоохранения и медицины «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП».

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ Ф77-31946 от 23 апреля 2008 г.

■ — на правах рекламы.

При перепечатке текстов и фотографий, а также при цитировании материалов журнала ссылка обязательна. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. За точность цитат и библиографических данных ответственность несут авторы.

Отпечатано в ООО Агентство «МОРЕ». Периодичность: 15 номеров в год. Тираж: 10 000 экз.

На сайте [www.rusmg.ru](http://www.rusmg.ru) и в научной электронной библиотеке [eLIBRARY.ru](http://eLIBRARY.ru) доступны полные тексты статей. Индексируется импакт-фактор РИНЦ.

Подписной индекс журнала в каталоге Агентства «Роспечать»: на полугодие — 18413; на год — 80366.

# НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# Доктор.Ру

ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

№ 3 (132), 2017 ГОД

## ИНТЕРВЬЮ В НОМЕРЕ

- 4–5 Академик РАН Сухих Г. Т.: «Присвоение статуса национального научно-практического центра добавляет целый ряд новых обязанностей и задач. Наш Центр, самый крупный среди федеральных, сейчас готовится к получению этого статуса»

## ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

- 6–10 **Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии: вчера, сегодня, завтра.**  
Сухих Г. Т., Серов В. Н., Баранов И. И.

## 10 СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

## АКУШЕРСТВО И НЕОНАТОЛОГИЯ

- 11–15 **Неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг методом высокопроизводительного секвенирования у беременных с акушерской патологией.**  
Сухих Г. Т., Тетрашвили Н. К., Трофимов Д. Ю., Ким Л. В., Барков И. Ю., Шубина Е. С., Парсаданян Н. Г., Федорова Н. И., Гольцов А. Ю., Александрова Н. В.
- 16–19 **Роль молекулярно-генетических факторов в формировании рубца матки после кесарева сечения.**  
Кан Н. Е., Тютюнник В. Л., Ломова Н. А., Донников А. Е., Долгушина Н. В.
- 20–25 **Применение стволовых клеток для улучшения репаративных свойств рубца миометрия.**  
Пекарев О. Г., Майбородин И. В., Пекарева Е. О., Поздняков И. М., Брега Е. С.
- 26–30 **Редкие комбинации врожденных пороков развития легких у новорожденных: диагностика и хирургическое лечение.**  
Дорофеева Е. И., Подуровская Ю. Л., Зубков В. В., Пыков М. И., Филиппова Е. А., Кулабухова Е. А.
- 31–36 **Анализ конденсата выдыхаемого воздуха как метод дифференциальной диагностики патологий дыхательной системы новорожденных.**  
Кононихин А. С., Рыдин А. Ю., Федорченко К. Ю., Буков А. А., Ионов О. В., Франкевич В. Е., Рюмина И. И.

## ГИНЕКОЛОГИЯ И ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- 37–42 **Современная контрацепция и качество жизни женщины.**  
Прилепская В. Н., Абакарова П. Р., Яроцкая Е. Л.
- 43–48 **Эндометриоз — фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и некоторых форм злокачественных образований.**  
Чернуха Г. Е., Ильина Л. М., Павлович С. В.
- 49–58 **Мультицелевой подход к терапии рака яичников.**  
Сухих Г. Т., Ашрафян Л. А., Киселев В. И., Герфанова Е. В., Алешикова О. И., Антонова И. Б.
- 59–65 **Микробиоценоз и локальный иммунитет слизистой оболочки влагалища у девочек в раннем детстве: норма и патология.**  
Уварова Е. В., Батырова З. К., Кумыкова З. Х., Донников А. Е., Бурменская О. В., Намазова-Баранова Л. С.
- 66–72 **Хронический цервицит, ассоциированный с папилломавирусной инфекцией: диагностика и тактика ведения пациенток.**  
Байрамова Г. Р., Амирханян А. С., Баранов И. И., Бурменская О. В., Калинина Е. А., Припутневич Т. В., Бобров М. Ю., Буяева Е. С.
- 73–78 **Кисспептин и репродуктивная система.**  
Чернуха Г. Е., Табеева Г. И., Гусев Д. В., Шмаков Р. Г.

## 79–80 НОВОСТИ

## INTERVIEW

- 4–5 G. T. Sukhikh, Academician, Member of the Russian Academy of Sciences: "The status of a national research and practical center comes with a range of new responsibilities and tasks. Our Center, the largest among the federal centers, is now preparing for receiving this status."

## HISTORY OF MEDICINE

- 6–10 **The Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology: Yesterday, Today, and Tomorrow.**  
G. T. Sukhikh, V. N. Serov, I. I. Baranov

## 10 LIST OF ABBREVIATIONS

## OBSTETRICS AND NEONATOLOGY

- 11–15 **Next-Generation Sequencing Technologies As a Noninvasive Prenatal DNA Screening Method in Pregnant Women with Obstetric Disorders.**  
G. T. Sukhikh, N. K. Tetruashvili, D. Yu. Trofimov, L. V. Kim, I. Yu. Barkov, Ye. S. Shubina, N. G. Parsadanyan, N. I. Fedorova, A. Yu. Goltsov, N. V. Alexandrova
- 16–19 **The Role of Molecular Genetic Factors in the Development of Uterine Scarring after Cesarean Section.**  
N. Ye. Kan, V. L. Tyutyunnik, N. A. Lomova, A. Ye. Donnikov, N. V. Dolgushina
- 20–25 **Using Stem Cells to Improve Myometrial Scar Repair.**  
O. G. Pekarev, I. V. Maiborodin, Ye. O. Pekareva, I. M. Pozdnyakov, Ye. S. Brega
- 26–30 **Rare Combinations of Congenital Lung Malformations in Newborns: Diagnosis and Surgical Treatment.**  
Ye. I. Dorofeyeva, Yu. L. Podurovskaya, V. V. Zubkov, M. I. Pykov, Ye. A. Filippova, Ye. A. Kulabukhova
- 31–36 **Analysis of Exhaled Breath Condensate As a Method for Differential Diagnosis of Respiratory Pathologies in Newborns.**  
A. S. Kononikhin, A. Yu. Ryndin, K. Yu. Fedorchenko, A. A. Burov, O. V. Ionov, V. Ye. Frankevich, I. I. Ryumina

## GYNECOLOGY AND ENDOCRINOLOGY

- 37–42 **Modern Contraception and Women's Quality of Life.**  
V. N. Prilepskaya, P. R. Abakarova, Ye. L. Yarotskaya
- 43–48 **Endometriosis As a Risk Factor for Cardiovascular Disorders and Certain Malignancies.**  
G. Ye. Chernukha, L. M. Ilyina, S. V. Pavlovich
- 49–58 **Multitarget Therapeutic Approach to Ovarian Cancer.**  
G. T. Sukhikh, L. A. Ashrafyan, V. I. Kiselev, Ye. V. Gerfanova, O. I. Aleshikova, I. B. Antonova
- 59–65 **Microbiota and Local Immunity of Vaginal Mucosa in Very Young Girls: Normal and Abnormal Parameters.**  
Ye. V. Uvarova, Z. K. Batyrova, Z. Kh. Kumykova, A. Ye. Donnikov, O. V. Burmenskaya, L. S. Namazova-Baranova
- 66–72 **Chronic Human Papillomavirus-associated Cervicitis: Diagnosis and Therapeutic Approaches.**  
G. R. Bairamova, A. S. Amirkhanyan, I. I. Baranov, O. V. Burmenskaya, Ye. A. Kalinina, T. V. Priputnevich, M. Yu. Bobrov, Ye. S. Bunyaeva
- 73–78 **Kisspeptin and Reproductive System.**  
G. Ye. Chernukha, G. I. Tabeeva, D. V. Gusev, R. G. Shmakov

## 79–80 NEWS

Academic and Practical  
Peer-Reviewed Medical Journal  
Doctor.Ru Gynecology Endocrinology  
No. 3 (132), 2017

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations.

**Issue Editor**  
I. I. Baranov

**Editorial Board**  
Doctor.Ru, Gynecology Endocrinology  
E. N. Andreeva  
M. B. Antsiferov  
I. I. Dedov  
G. A. Mel'nichenko  
N. A. Petunina  
V. N. Prilepskaya  
V. E. Radzinskiy  
G. M. Savelieva  
V. N. Serov  
L. V. Suturina  
I. F. Fatkullin  
M. V. Shestakova

**Science Editors**  
E. N. Andreeva  
K. N. Arslanyan  
Zh. I. Glinskina  
I. N. Kostin  
Ye. S. Sverdlova  
Z. M. Sokhova  
V. V. Florensov  
M. A. Chechneva  
S. I. Erdes

**Journal Director**  
E. G. Antoniadu, antoniadi@rusmg.ru

**Director of Editorial Projects**  
O. V. Elisova, proekt@rusmg.ru

**For advertising inquiries please contact us at:**  
reklama@rusmg.ru

**Photos**  
Front cover and page 4: Courtesy of V. I. Kulakov  
Research Center for Obstetrics, Gynecology  
and Perinatology

**Journal Central Office**  
23 Novaya Basmannay St., bld. 1a, Moscow, 107078  
or P.O. Box 52, Moscow, 107078  
Tel.: (495) 580-09-96

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit  
partnership involved in developing  
the Russian medical and healthcare systems.

Certificate of mass-media registration  
ПН ФС77-31946 issued April 23, 2008

■ This is paid promotional information.

If the text or photos published in the journal are  
reprinted, or any journal materials are quoted  
elsewhere, a direct link to the journal must be  
included.

The Editorial Board is not in any way responsible  
for the content of promotional materials.

The statements and opinions expressed in this  
journal do not necessarily reflect the opinions  
of the Editorial Board.

Authors are solely responsible for the factual  
accuracy of their quotations and references.

Printed by: 000 MORÉ Agency  
Frequency: 15 issues a year  
Circulation: 10,000 copies

Full texts of our articles are available at  
www.rusmg.ru and at the scientific electronic  
library eLIBRARY.ru.  
The journal is indexed by the Russian Science  
Citation Index.

Subscription codes in the Rospetchat catalogue:  
18413 (6-month subscription)  
80366 (12-month subscription)

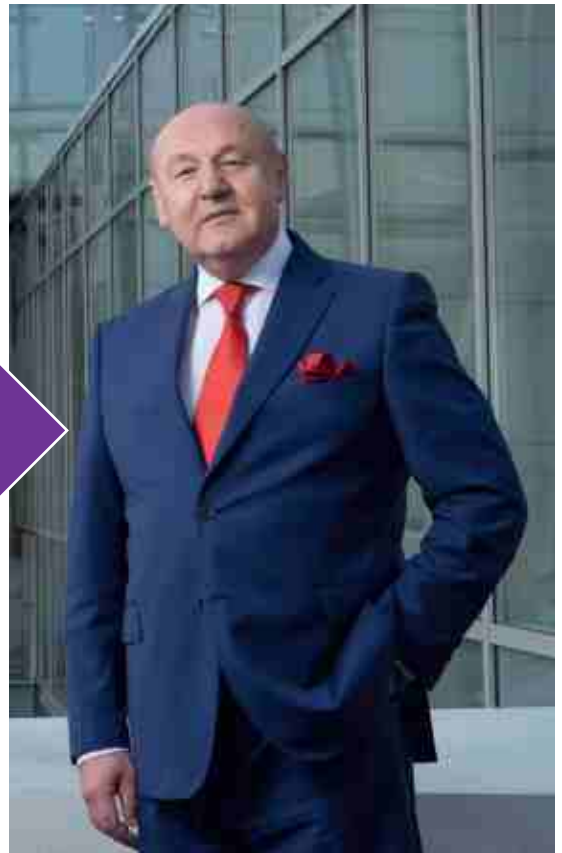
## «Присвоение статуса национального научно-практического центра добавляет целый ряд новых обязанностей и задач»

*Сухих Геннадий Тихонович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России.*

*Вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, член президиума Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, Экспертного совета по науке и инновациям Правительства Российской Федерации, Бюро секции клинической медицины отделения медицинских наук РАН. Главный редактор журнала «Акушерство и гинекология». Автор более 970 научных работ, в том числе 22 монографий, имеет 15 авторских свидетельств на изобретения.*

*Под его руководством защищены 70 кандидатских и 19 докторских диссертаций.*

*Заслуженный деятель науки РФ. Награжден орденами «За заслуги перед Отечеством» III и IV степени, медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением» Минздрава России, премией РАМН имени В. Ф. Снегирева в области акушерства и гинекологии за цикл работ «Молекулярно-биологические механизмы бесплодия и невынашивания беременности. Повышение качества репродуктивного здоровья семьи».*



— **Уважаемый Геннадий Тихонович, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова ежедневно принимает около трех тысяч пациентов. А что в перспективе? Сейчас ведется работа по расширению технической и материальной баз?**

— Приведу цифры, свидетельствующие об увеличении перечня оказываемых медицинских услуг в нашем Центре. В 2015 году были пролечены 15,5 тысячи, а в 2016 г. — 18 тысяч больных, из них 13 тысяч — хирургические (в 2015 году этот показатель составил 10,9 тысячи). В Центре принято 6840 родов (в 2015 году — 5940), родились 7033 ребенка (в 2015 году — 6100), выполнены 5770 циклов ВРТ (соответствующий показатель 2015 года — 4805).

Ежегодно в Центре разрабатываются и внедряются инновационные диагностические и лечебные программы, что требует и расширения технической базы, и оснащения современной аппаратурой, и тщательного подбора кадров. В 2016 году завершено строительство нового корпуса Московского

перинатального федерального центра на 150 коек, оснащенного самым современным оборудованием, в котором созданы прекрасные условия для пациентов и персонала.

Около 7 лет назад в нашем Центре открыли отделение инновационной онкологии и гинекологии. На его базе в рамках федеральной программы намечено создание Института инновационной онкологии и гинекологии, специализирующегося на репродукции и на болезнях молочной железы. В нем будут работать отделения для лечения тяжелых заболеваний — рака яичника, патологии молочной железы, включая онкологическую. Это будет учреждение с современной инфраструктурой, четырьмя операционными. Директором института станет академик РАН Лев Андреевич Ашрафян.

В наших планах также открытие отделения андрологии. Более трети причин бесплодного брака связаны с проблемами детородной функции у мужчин. Наши успехи были бы немыслимы без развития современной андрологии, данность которой при тяжелых нарушениях сперматогенеза позволяют добыть

несколько мужских гамет и осуществить мечту семьи — рождение собственного ребенка.

Нам очень не хватает центра ядерной медицины, без которого невозможно говорить о развитии технологий лечения онкологических заболеваний репродуктивной системы и молочной железы. Но планы по его созданию более отдаленные.

— **Каким Вы видите будущее Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии?**

— В нашей стране в прошлом году начали организовывать первые национальные научно-практические центры. По мнению министра здравоохранения Вероники Игоревны Скворцовой, в России должно быть 8–10 таких головных медицинских учреждений. Присвоение статуса национального научно-практического центра добавляет целый ряд новых обязанностей и задач. Наш Центр, самый крупный среди федеральных, сейчас готовится к получению этого статуса. Три основные задачи, по сути, решаются нами уже сейчас: освоение самых



мощных современных клинических технологий, осуществление научных разработок фундаментального и прикладного характера, активное участие в непрерывном медицинском образовании.

Нам предстоит достаточно интенсивно работать с регионами. Перед головным национальным центром встает необходимость разработки клинических рекомендаций (протоколов лечения) по всем областям оказания медицинской помощи в нашей специальности. Они создаются на основе консенсуса, коллективно, с привлечением коллег как из Москвы, так и из регионов. В клинических областях медицины, в нашей особенно, есть ситуации, алгоритмы действий в которых должны быть досконально прописаны: это касается кесарева сечения, акушерских кровотечений, внематочной беременности и десятков других.

В последние 10–15 лет происходит очень интенсивное развитие региональной системы здравоохранения. Во многих городах построены перинатальные центры; в больницах и поликлиниках появилось самое современное медицинское оборудование; работают грамотные специалисты, регулярно посещающие тренинги в Москве, других городах, часто за рубежом, — передовая амбициозная молодежь. Это большое достижение, несмотря на непростую политическую ситуацию, международные экономические санкции в отношении России.

Работа с регионами неразрывно связана с образовательной деятельностью. Считаю, что надо больше использовать дистанционные формы обучения, практиковать выездные мероприятия и приглашать коллег в наш симуляционно-тренинговый центр. Мы проводим в регионах России около 10 очень крупных национальных конференций. Это большой вклад в образовательную программу. На таких мощных локальных мероприятиях эксперты имеют возможность прочитать лекционные курсы, зажечь в слушателях искру интереса и укрепить желание совершенствоваться. Необходимо также участие специалистов узких профилей, проведение мастер-классов и тренингов, разборов клинических случаев.

**— В последние годы в России отмечается снижение материнской и перинатальной смертности. Можно ли связать его только с созданием перинатальных центров?**

— Показатель материнской смертности в 2015 году у нас в стране был равен

10,1 на 100 тысяч. Для сравнения, по оценкам Всемирной организации здравоохранения, в США этот показатель составил 14. Обнадуживает и снижение уровня перинатальной смертности, зафиксированное в официальных отчетах. Конечно, это заслуга не только перинатальных центров, но и специалистов Министерства здравоохранения, федеральных центров, местных медицинских организаций. Существуют регионы, где показатели смертности сопоставимы с европейскими, но до сих пор есть и такие, где ситуация не столь благоприятная. Наша совместная задача — постараться стабилизировать показатели летальности во всех регионах на приемлемом уровне. Однако на это потребуется время, значительные материальные и интеллектуальные затраты.

**— Репродуктивная медицина в России достигла уровня, на который равняются другие страны, или мы пока работаем по кальке? Какими уникальными технологиями, разработками гордится Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии?**

— Россия занимает достойное место среди мировых лидеров в области ВРТ. По данным Российской ассоциации репродукции человека, в 2015 году в России были выполнены более 95 тысяч циклов ВРТ, при этом на 1 млн населения пришлось 665,5 цикла. В том же году, по данным Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology), в Бельгии количество циклов составило 2793, во Франции — 1306, а в Великобритании — 963 на 1 млн населения.

Сотрудниками нашего Центра накоплен огромный опыт клинического использования клеточных технологий, стволовых, прогениторных клеток. Подобные исследования мы начали проводить задолго до того, как Государственной Думой был принят Федеральный закон от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах», вступивший в силу 1 января 2017 года. В своей работе мы руководствовались международными правилами, разрешением Ученого совета и Этического комитета Центра.

Опыт нашего двадцатидвухлетнего клинического использования клеточных технологий поистине бесценен. Часть работ до сих пор намеренно не опубликованы, потому что, во-первых, надо собрать статистические дан-

ные, а во-вторых, отточить определенные навыки.

Многое из нашего опыта связано с применением стволовых клеток у новорожденных, мозг которых пострадал во время беременности и во время родов от тяжелой гипоксии, у детей с полиорганной недостаточностью; для гаметогенеза; у женщин после сорока, желающих забеременеть и родить ребенка. Приятно сознавать, что в некоторых областях клеточных технологий, где мы достигли первого успеха в клиническом применении 10–12 лет назад, специалисты других стран только сейчас делают первые шаги.

В настоящее время медицина обращается к достижениям квантовой физики. Такими разработками заняты передовые научные коллективы в Европе и США. Многие из них — закрытые, потому что ставят на совершенно иной уровень диагностику и терапию целого ряда состояний, в том числе безумно тяжелых и incurable. В нашем Центре есть определенные наработки по квантовой диагностике и лечению в клинической медицине. Но об этом пока рано говорить.

**— Уважаемый Геннадий Тихонович, Вы можете посоветовать нашим читателям, какие качества нужно в себе развивать, чтобы достичь определенного жизненного успеха, откуда черпать энергию?**

— Антуан де Сент-Экзюпери сказал, что «единственная настоящая роскошь — это роскошь человеческого общения». Для меня общение с коллегами, пациентами — неиссякаемый источник энергии. Врачу необходимо постоянно повышать свой уровень образования. Чем больше он знает, чем больше растет профессионально, тем выше его внутреннее достоинство. Еще важнее научиться принимать решения и нести за них ответственность. И каждый день нужно быть готовым к подтверждению квалификации, места в специальности, в жизни.

Мне сложно говорить о радости социализации физика-математика, инженера. Эмоции в медицине иные, даже в разных специальностях. Онколог может потерять одну жизнь, а акушер — две или больше. И в то же время он причастен к зарождению жизни, к ее развитию. Это великая радость — сознавать, какая гармония окружает тебя, как природа, эволюция помогают человеку.

Специально для *Доктор.Ру*  
Е. Г. Антониади

# Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии: вчера, сегодня, завтра

Г. Т. Сухих, В. Н. Серов, И. И. Баранов

*Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва*

В статье представлены история создания и становления Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, его сегодняшние достижения и перспективы развития. Приведенные данные свидетельствуют об уникальности этого учреждения, в котором работают высококвалифицированные ученые с мировым именем, происходят интенсивные научные, лечебные, учебные процессы, способствующие сохранению репродуктивного здоровья нации. Рассмотрены новые перспективные направления деятельности Центра, в том числе фундаментальные исследования в области репродуктивной медицины.

*Ключевые слова:* Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, акушерство, гинекология, неонатология, репродуктивное здоровье.

## The Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology: Yesterday, Today, and Tomorrow

G. T. Sukhikh, V. N. Serov, I. I. Baranov

*V. I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow*

This paper describes the history and development of the V. I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, its current advances, and future prospects. The information presented shows that this Center is a unique institution with highly qualified world-renowned scientists, where the many scientific, therapeutic, and educational events and programs contribute to maintaining reproductive health at the national level. The article also describes new and promising areas of the Center's work, including fundamental research in reproductive medicine.

*Keywords:* V. I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, obstetrics, gynecology, neonatology, reproductive health.

Родоначальником Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» является Союзный клинический научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, созданный в соответствии с распоряжением Совета народных комиссаров Союза ССР, по приказу Народного комиссариата здравоохранения СССР № 13 от 16 января 1944 г. на базе кафедры Московского медицинского института.

За семь десятилетий существования институт имел различные названия и подчинение: АМН СССР, Минздрава СССР, Минздрава РСФСР, РАМН. В 2009 году Центр вновь вошел в состав Министерства здравоохранения РФ.

В разные годы институт возглавляли академик АМН СССР М. С. Малиновский (1944–1948), одновременно являвшийся вице-президентом АМН СССР, доцент Л. Г. Степанов (1948–1962), профессор О. В. Макеева (1962–1966), профессор И. П. Иванов (1966–1967), академик АМН СССР Л. С. Персианинов (1967–1978). Директорами вновь созданного Центра по охране здоровья матери и ребенка были профессор Н. М. Побединский (1979–1982) и В. И. Ельцов-Стрелков (1982–1985). Более 20 лет (1985–2006) Центр возглавлял академик РАМН, профессор В. И. Кулаков, имя которого присвоено учреждению. С 2007 г. руководство осуществляет академик РАН, профессор Г. Т. Сухих.

В 1944–1948 гг. в Центре была начата научная разработка физиологического направления в акушерстве и гинекологии, основоположником которого стал М. С. Малиновский. Наряду с Ученым советом, специализированными клиническими

подразделениями и основными лабораторными службами были организованы биологический, биохимический, патолого-анатомический, патофизиологический отделы, отдел коллоидной химии, лаборатория физиологии родового акта, лаборатория гипофиза и др. За изучение механизмов возникновения и развития асфиксии плода и новорожденного в 1952 г. академику АМН СССР А. П. Николаеву была присуждена Государственная премия СССР. Особого внимания заслуживает разработка способов профилактики, а также консервативных и хирургических методов лечения послеродовых и послеабортных воспалительных заболеваний, в частности сепсиса (А. В. Бартельс). Изучались различные аспекты онкогинекологических заболеваний, в том числе рака шейки матки и новообразований яичников, возможности лучевой терапии злокачественных новообразований (И. С. Краевская, К. В. Чачава).

В 1940–50-е гг. возникло новое направление — гинекологическая эндокринология (Е. И. Кватер, С. К. Лесной). Появились первые работы по гистофизиологии и патологии фоновых и предраковых заболеваний шейки матки, эндометрия и яичников (Е. Н. Петрова, Б. И. Железнов), составившие основу дальнейших научных разработок (Н. И. Кондриков) патоморфологической лаборатории института на многие годы. Изучено состояние матери и плода, предложена тактика ведения беременности и родов при врожденных и приобретенных пороках сердца, сахарном диабете, анемии, болезни Верльгофа, тиреотоксикозе, нарушениях функции коры надпочечников, заболеваниях почек, легких, при миастении, системной склеродермии и др. (М. М. Шехтман, Т. П. Бархатова).

Баранов Игорь Иванович — д. м. н., профессор, заведующий организационно-методическим отделом Службы научно-организационного обеспечения ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: i\_baranov@orapina4.ru  
Серов Владимир Николаевич — академик РАН, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник научного организационно-методического отдела Службы научного обеспечения ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: v\_serov@orapina4.ru

Сухих Геннадий Тихонович — академик РАН, д. м. н., профессор, директор ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: g\_sukhikh@orapina4.ru

Проведены крупные исследования эндокринологического профиля, посвященные в том числе патофизиологии и лечению климактерического синдрома (Е. М. Вихляева, В. П. Сметник) послеродовым нейроэндокринным заболеваниями (В. Н. Серов). Впервые в нашей стране детально изучены различные аспекты предменструального синдрома (М. Н. Кузнецова), с новых позиций рассмотрены механизмы развития посткастрационного синдрома, предложены эффективные методы его лечения (И. А. Мануилова).

Нарушения менструальной функции и репродукции, методы профилактики и лечения в гинекологической эндокринологии успешно продолжали исследовать М. Л. Крымская и В. П. Сметник. Решение наиболее актуальных проблем гинекологической эндокринологии поставило институт в один ряд с крупнейшими мировыми центрами. В этот же период начались научные работы в области гинекологии детского и юношеского возраста (Л. Д. Заяц, Е. А. Богданова). Впервые в нашей стране была создана система гинекологической помощи девочкам, сформулированы принципы их обследования (Е. В. Уварова).

В конце 1950-х гг. в институте заложены научные основы организации акушерско-гинекологической помощи и методологии изучения акушерской и гинекологической патологии (М. Ф. Леви, Н. Е. Гранат). В последующие годы сотрудники изучали медико-социальные аспекты материнской (З. З. Токова) и перинатальной (О. Г. Фролова) смертности. Эти исследования, проведенные совместно с Минздравом РФ, позволили сформировать стратегию и тактику развития акушерско-гинекологической службы. Выполняя функции головного учреждения по специальности, институт возглавил разработку государственных и профильных отраслевых научных программ (Н. П. Кирбасова).

В 1960-е гг. появились первые публикации по применению ультразвукового метода и пельвиоскопии для диагностики опухолей и других гинекологических заболеваний (Н. Д. Селезнева), разработаны способ хирургического лечения высоко расположенных мочеполовых свищей (Л. К. Савицкая) и оригинальный метод создания неовлагалища при пороках его развития (А. Г. Курбанова). Предложены способы терапии угрожающего выкидыша при гипофункции яичников, при повышенной продукции андрогенов, а также новый метод хирургического лечения истмико-цервикальной недостаточности (А. И. Любимова).

Всесторонне изучались возможности управления родовым процессом. Кесарево сечение в то время производили относительно редко (не более 2,5–3% всех родов). Особое внимание обращали на течение родов при анатомически и функционально узком тазе. В работах Р. И. Калгановой и А. В. Бартельса подробно описаны механизмы родов и соответствующие проявления клинического несоответствия таза матери и головки плода в процессе родов. Разработаны показания к использованию вакуум-экстрактора и акушерских щипцов.

Проводились серьезные исследования сократительной деятельности матки и методов ее регуляции (В. Г. Филлимонов), а также возможностей уменьшения риска кесарева сечения. Совершенствовались методики операции экстраперитонеального кесарева сечения и анестезиологического пособия, шовный материал, способы снижения вероятности послеоперационных осложнений (Е. А. Чернуха, Л. М. Комиссарова). В изучении этиологии и патогенеза гнойно-воспалительных послеоперационных осложнений и перитонита после кесарева сечения, их профилактики и лечения многое сделал Б. Л. Гуртовой, благодаря работам

которого существенно уменьшилась частота гнойно-воспалительных заболеваний после самопроизвольных и осложненных родов.

С начала 1970-х гг. разрабатываются методы пренатальной диагностики врожденных пороков развития, наследственных заболеваний (И. С. Розовский, В. А. Бахарев). Для этих целей в конце 1970-х гг. предложен метод биопсии хориона в ранние сроки беременности. Изучены механизмы возникновения асфиксии плода и новорожденного, роль кислотно-основного состояния и газов крови в ее патогенезе (Л. С. Персианинов, И. В. Ильин), функциональные и компенсаторные реакции у детей, перенесших асфиксию и родовую травму (И. П. Елизарова). Исследовано влияние физиологических и патологических родов на состояние доношенного и недоношенного младенца.

С новых позиций рассмотрены диагностика и ведение резус-конфликтной беременности, предложены новые методы профилактики и лечения гемолитической болезни плода, в том числе подсадка кожного лоскута мужа резус-сенсibilизированной беременной женщине.

В эти же годы было осуществлено крупное клинко-физиологическое исследование сердечной деятельности и гемодинамики у здоровых женщин во время беременности, родов и в послеродовом периоде. Получены нормативные данные для использования в функциональной диагностике (Л. С. Персианинов, В. Н. Демидов).

За крупный вклад в решение проблем охраны материнства и детства в стране академиком АМН СССР М. С. Малиновскому и Л. С. Персианинову были присвоены звания Героя Социалистического Труда. Впервые предложено использование физических факторов при гинекологических заболеваниях у детей и подростков, разработаны методики лечебного воздействия при невынашивании беременности, у гинекологических больных (В. М. Стругацкий). Работы Н. Н. Расстригина по реанимации и интенсивной терапии новорожденных удостоены Государственной премии СССР.

В созданном в 1980 г. впервые в стране специализированном отделении по изучению бесплодия (в последующем — отделение сохранения и восстановления репродуктивной функции) были определены ведущие причины бесплодия, нарушения овуляции, обусловленные гиперпролактинемией и гиперандрогенией, а также иммунными факторами (Т. Я. Пшеничникова, Т. В. Овсянникова, Г. Т. Сухих). В 1986 г. в Центре родился первый ребенок на территории СССР, появившийся в результате использования ВРТ. В дальнейшем благодаря существенному технологическому прогрессу число детей, рожденных после применения ВРТ в Центре, составило более 20 тысяч. В течение всех последующих лет совершенствовались программы ЭКО, была научно обоснована необходимость коррекции имеющихся гормональных нарушений, лечения сопутствующей хронической инфекции (Б. В. Леонов, Е. А. Калинина).

С середины 1980-х гг. началось серьезное изучение проблемы невынашивания беременности: была исследована его эпидемиология, определена патогенетическая роль гормональных нарушений, хронических вирусных инфекций, аутоиммунных процессов (антифосфолипидного синдрома) и медико-генетических факторов (В. М. Сидельникова). У женщин с угрозой кровотечения при абдоминальном родоразрешении начали проводить интраоперационную реинфузию аутоэритроцитов. Данная методика, впервые предложенная в Центре в 1993 г. (А. М. Абубакирова, И. И. Баранов), в настоящее время распространена по всей стране.



Одним из главных направлений научной работы неонатальных отделений являлось изучение механизмов перинатальных повреждений нервной системы новорожденных — перинатальная неврология (Ю. И. Барашнев). Для новорожденных, в том числе с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, разработаны методы диагностики, профилактики и терапии критических состояний, стандарты наблюдения и лечения больных с внутриутробной пневмонией, ишемической нефропатией и внутрижелудочковыми кровоизлияниями (А. Г. Антонов, Е. Н. Байбарина), что во многом определило развитие неонатальной помощи в стране. Совершенствование интенсивной терапии новорожденных, возможности динамического наблюдения под современным лабораторным и инструментальным контролем позволили создавать современные протоколы неонатологической помощи (Д. Н. Дегтярев, В. В. Зубков).

Традицией научно-практической работы ученых Центра является изучение экстрагенитальной патологии при беременности. Влияние диабета и сердечно-сосудистых заболеваний на исход беременности и состояние плода в 1960–70-е гг. изучали Е. П. Романова и М. М. Шехтман, полученные ими данные дали возможность расширить и систематизировать знания по экстрагенитальной патологии у беременных. В настоящее время терапевты, эндокринологи, нефрологи, специалисты по функциональной диагностике ведут научную и практическую работу, изучая сердечно-сосудистую и эндокринную патологию, в том числе сахарный диабет, а также болезни крови, нервной системы и прочие экстрагенитальные заболевания. В Центре концентрируются беременные с тяжелыми и редкими болезнями со всей страны. В научно-поликлиническом отделении Центра были осуществлены важные для повседневной клинической практики исследования в области патологии шейки матки, влагалища и вульвы (В. Н. Прилепская, Г. Р. Байрамова).

Хирургическая помощь в Центре с самого его возникновения находилась на высоком уровне. Выдающийся хирург В. С. Фриновский много оперировал гинекологических и онкогинекологических пациенток, его клинические разборы всегда привлекали внимание аспирантов, ординаторов и молодых врачей. Его ученики и последователи (Н. Д. Селезнева, Л. К. Савицкая и др.) успешно продолжали развивать хирургическую помощь. С 1990-х гг. начали разрабатывать и практиковать эндоскопические методы (В. И. Кулаков, Л. В. Адамян, Н. И. Волков). Центр стал методическим центром по внедрению эндоскопической хирургии в гинекологию и акушерстве в нашей стране. Этому также способствовали ежегодные форумы с участием ведущих хирургов-гинекологов Европы и Америки.

Серьезным этапом в научной и практической деятельности Центра стало создание в 1992 г. первого в акушерской службе России отделения гравитационной хирургии крови. Разработаны технологии применения эфферентных методов при преэклампсии, хроническом ДВС-синдроме, при профилактике и лечении акушерских кровотечений и геморрагического шока, при хронических воспалительных заболеваниях половых органов. За приоритетные научные исследования (ЭКО, эфферентные методы терапии в акушерстве и гинекологии, разработка и внедрение в практику эндоскопических методов в гинекологии) сотрудникам Центра трижды (1996, 2000, 2002 гг.) присуждали премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники.

В 2005 г. открылось отделение хирургии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных, что позволило

создать уникальную систему медицинской помощи новорожденным с пороками развития. Впервые в России в Центре выполняются все этапы медицинской помощи, направленные на сохранение здоровья и жизни матери и ребенка. Комплекс помощи включает в себя наблюдение беременных из всех регионов РФ с внутриутробно выявленной врожденной патологией плода, генетическое консультирование, родоразрешение, хирургическое лечение новорожденного, интенсивную терапию и выхаживание детей после оперативного вмешательства. Госпитализация в Центр осуществляется по результатам пренатального консилиума в составе ведущих специалистов: акушера-гинеколога, генетика, врача ультразвуковой диагностики, неонатального хирурга.

В последние годы в состав Центра вошли новые клинические отделения: общей хирургии, онкогинекологии, андрологии и урологии, бариатрической хирургии, патологии молочной железы, эстетической гинекологии и реабилитации. Были созданы лаборатории регенеративной медицины, молекулярно-генетических методов исследования, клеточных технологий, митохондриальной медицины, протеомики и метаболомики репродукции человека, цитологии и др.

В 2016 г. увеличилось отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия, ему присвоено имя основоположника этого направления в Центре и первого его руководителя — профессора Б. В. Леонова.

Существенным шагом в развитии лечения бесплодия и расширении международного сотрудничества Центра стало открытие в декабре 2016 г. научно-образовательного центра ВРТ имени Фредерика Паулсена.

Но самое важное событие 2016 г. — ввод в строй Перинатального центра ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова». Открытие нового здания Перинатального центра состоялось в День защиты детей, 1 июня 2016 г., при участии Владимира Владимировича Путина и членов Правительства РФ. Перинатальный центр — инновационный научно-клинический и образовательный комплекс, специализирующийся на оказании помощи женщинам со сложными патологиями при беременности, а также на выхаживании и терапии наиболее тяжелой группы новорожденных. Перинатальный центр увеличил на 150 коек коечный фонд Научного центра акушерства и гинекологии, который теперь одновременно может принять 555 пациентов. Он оснащен современным высокотехнологичным медицинским оборудованием для обследования и лечения наиболее тяжелых пациентов, а также выхаживания детей с экстремально низкой массой тела при рождении.

В настоящее время значительно выросло число родов в Центре, достигнув 5000 в год, широко используются ВРТ, повысилось количество и расширился спектр выполняемых хирургических вмешательств у женщин всех возрастных групп. Неонатологическая помощь оказывается на самом высоком уровне, отличные результаты достигнуты в выхаживании глубоко недоношенных детей.

На 1 января 2017 г. в структуре Центра функционируют 37 подразделений и 16 лабораторий, в которых работают около 2200 высококвалифицированных сотрудников, в том числе три академика и один член-корреспондент РАН. Всего в штате Центра 224 научных сотрудника, степень доктора наук имеют 67, кандидата наук — 122. 12 сотрудникам присвоено почетное звание заслуженного деятеля науки РФ, 8 — заслуженного врача РФ. Наряду с научными сотрудниками в лечебном процессе участвуют более 360 врачей акушеров-гинекологов, неонатологов, терапевтов, анестезиологов,



лаборантов, в том числе 11 докторов наук, 114 кандидатов наук, 69 врачей высшей квалификации.

В настоящее время развитие Центра осуществляется в соответствии с основными видами деятельности: лечебно-консультативной, научной, организационно-методической и учебно-образовательной.

Лечебная деятельность характеризуется непрерывным внедрением новых диагностических и терапевтических технологий, что позволило значительно улучшить качественные показатели работы Центра, где 90% беременных относятся к группам высокого риска. Значительно уменьшилась распространенность послеоперационных и послеродовых осложнений. Внедрение в практику современных методов пренатальной диагностики дало возможность снизить частоту рождения детей с врожденными пороками на 30–35%.

Применение эндоскопической хирургии для лечения бесплодия у пациенток с доброкачественными опухолями матки и придатков, с эндометриозом повысило вероятность наступления у них беременности в 2–3 раза. Внедрение эндоскопических операций, новых шовных материалов, противоспаечных барьеров, системы реабилитации преформированными физическими факторами способствовало сокращению пребывания пациентов в стационаре после операции в 3–4 раза, а также ранней и полноценной реабилитации у 93% больных.

Научная деятельность Центра включает координацию, планирование и прогнозирование научных исследований в сфере акушерства, гинекологии и перинатологии, создание комплексных программ научно-исследовательской работы с учетом современных направлений совершенствования службы родовспоможения, системы охраны здоровья женщин и новорожденных детей в стране.

Центр является ведущим учреждением по реализации федеральных программ и мероприятий: ежегодно проводятся всероссийские и региональные научно-образовательные форумы «Мать и дитя», международные конгрессы, пленумы Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ), конференции и семинары по профилактике, диагностике и лечению гинекологических заболеваний, эндоскопической хирургии в гинекологии, а также по другим актуальным проблемам акушерства, гинекологии и перинатологии.

Центр — это штаб-квартира РОАГ, президентом которого неоднократно избирался академик В. Н. Серов, внесший значительный вклад в науку и практическое здравоохранение. В 2016 г. РОАГ и Центр запустили новый проект в рамках реформирования системы непрерывного медицинского образования. При поддержке Минздрава РФ, местных органов управления здравоохранением, медицинских университетов организованы региональные образовательные школы. Первыми обучение прошли специалисты Приволжского федерального округа в Казани в мае 2016 г., далее школы с огромным успехом состоялись в Ярославле и Ростове-на-Дону. Они собирают лучших экспертов-лекторов Москвы и соответствующих регионов, большие аудитории слушателей (более 700), предоставляют квалификационные баллы системы НМО, демонстрируют высокий профессионализм участников. В 2017 г. проведена школа РОАГ в Нижнем Новгороде, запланированы школы в Уфе, Красноярске, Тюмени, Иваново, Волгограде, Екатеринбурге.

Центр — учредитель журнала «Акушерство и гинекология», который в 2016 г. первым из отечественных профильных журналов включен в международную информационно-аналитическую систему научного цитирования Scopus.

В Центре функционируют Ученый совет и диссертационный совет по защите диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата медицинских наук по специальности «акушерство и гинекология». Центр активно занимается обучением аспирантов и клинических ординаторов. Ежегодно более 6000 врачей из различных регионов России проходят обучение на тематических семинарах и рабочих местах, проводятся тренинги для врачей из развивающихся стран в рамках межгосударственной программы G8.

В настоящее время ученые и специалисты Центра продолжают интенсивно работать в области охраны репродуктивного здоровья. Существенную роль в повышении эффективности лечебных мероприятий сыграли разработка и внедрение высокотехнологичных иммунологических, генетических, молекулярно-биологических, инструментальных методов диагностики и терапии заболеваний плода, невынашивания беременности, преэклампсии и других акушерских осложнений с применением клеточных и нанотехнологий; коррекции гинекологической патологии с помощью новых хирургических энергий и полимеров, минимально инвазивных и неинвазивных технологий. Полученные новейшие данные по диагностике и лечению в акушерстве, гинекологии, неонатологии и педиатрии помогают сформулировать конкретные рекомендации по улучшению демографической ситуации в стране, по внедрению новых методов терапии, нацеленных на повышение качества и доступности оказания медицинской помощи семье.

В Центре проведены крупномасштабные исследования медицинских, научных, социальных, экологических, этических основ безопасного материнства, планирования семьи, репродуктивного здоровья. Изучены его возрастные и междисциплинарные аспекты. Применяются новейшие достижения в гинекологии, акушерстве, перинатологии, фетальной медицине, эмбриологии, генетике, детской гинекологии, гинекологической эндокринологии, репродуктивной хирургии, ВРТ.

Центр является базовой организацией в реализации платформы «Репродуктивное здоровье». Ее цель — разработка и внедрение современных технологий, направленных на повышение качества медицинской помощи за счет ранней диагностики, профилактики и лечения наиболее значимых заболеваний в акушерстве, гинекологии и неонатологии, а также на сохранение и восстановление репродуктивного здоровья, повышение репродуктивного потенциала, снижение показателей заболеваемости и смертности. В связи с этим задачами Центра становятся:

- консолидация работы научных организаций, проводящих инновационные исследования в области акушерства, гинекологии и неонатологии;
- разработка новых способов диагностики и терапии в период беременности, в родах и в послеродовом периоде, основанных на использовании молекулярно-генетических методов, протеомного анализа;
- создание новых технологий прогнозирования, диагностики, профилактики и коррекции нарушений здоровья новорожденных;
- разработка и внедрение персонализированных методов неинвазивной диагностики и лечения бесплодия;
- проведение инновационных исследований, посвященных стратегиям канцеропревенции в гинекологии на основе выявления маркеров ранней диагностики предраковых и пограничных заболеваний.

В соответствии с утвержденными Президентом РФ перечнями приоритетных направлений развития науки

Минздрав РФ и руководство Центра обозначили основные перспективные направления деятельности учреждения:

- дальнейшее проведение фундаментальных исследований (физиологических, иммунологических, генетических и др.) по вопросам репродуктивного здоровья, прогнозирования и профилактики его нарушений с учетом возрастных, половых и профессиональных особенностей;
- создание и внедрение в практическое здравоохранение современных научно обоснованных высокотехнологичных средств профилактики, диагностики и терапии гинекологических заболеваний, повышение эффективности лечения, сокращение пребывания больных в стационаре, уменьшение стоимости лечения, полноценной социальной и медицинской реабилитации женщин;
- расширение научных исследований по организации гинекологической и андрологической помощи детям, внедрение минимально инвазивных подходов в диагностике и терапии заболеваний репродуктивной системы детей и подростков;
- реализация концепции «Эмбрион и плод как пациенты» путем разработки и применения методов профилактики и коррекции патологических состояний плода на внутриутробном этапе развития с помощью фетальной медицины и хирургии;
- создание национальных стандартов диагностики и терапии заболеваний репродуктивной системы, ослож-

нений беременности и родов как основы повышения качества лечебно-диагностических и профилактических мероприятий;

- научная организация во всех регионах РФ регистров врожденных заболеваний с анализом их частоты и распространенности, внедрение новых методов профилактики и диагностики аномалий развития новорожденных.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава РФ — это крупнейшее в стране и уникальное не только по отечественным, но и по мировым меркам научное, лечебное и учебное учреждение, являющееся базой для реализации государственных программ по сохранению репродуктивного здоровья нации. Центр — связующее федеральное учреждение, аккумулирующее научные достижения отечественных и зарубежных специалистов в этой области медицины и координирующее работу региональных центров. Перспективные направления развития Центра полностью соответствуют планам реализации концепции охраны репродуктивного здоровья населения России, направленной на снижение репродуктивных потерь, уменьшение частоты тяжелых форм гинекологических заболеваний, повышение качества жизни пациентов, оздоровление населения страны в целом. **D**

Библиографическая ссылка:

Сухих Г. Т., Серов В. Н., Баранов И. И. Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии: вчера, сегодня, завтра // Доктор.Ру. 2017. № 3 (132). С. 6–10.

Citation format for this article:

Sukhikh G. T., Serov V. N., Baranov I. I. The Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology: Yesterday, Today, and Tomorrow. Doctor.Ru. 2017; 3(132): 6–10.

## LIST OF ABBREVIATIONS/СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|       |  |      |  |
|-------|--|------|--|
| АГ    | — артериальная гипертензия                         | ЛПНП | — липопротеины низкой плотности  |
| ВЗОМТ | — воспалительные заболевания органов малого таза   | мРНК | — матричная рибонуклеиновая кислота                                    |
| ВОЗ   | — Всемирная организация здравоохранения            | МРТ  | — магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма     |
| ВПЧ   | — вирус папилломы человека                         | ОР   | — относительный риск   |
| ВРТ   | — вспомогательные репродуктивные технологии        | ОРВИ | — острое респираторное вирусное заболевание                            |
| ГнРГ  | — гонадотропин-рилизинг-гормон                     | ОШ   | — отношение шансов   |
| ДВС   | — диссеминированное внутрисосудистое свертывание   | ПЦР  | — полимеразная цепная реакция  |
| ДИ    | — доверительный интервал                           | ПЭТ  | — позитронно-эмиссионная томография, позитронно-эмиссионная томограмма |
| ДНК   | — дезоксирибонуклеиновая кислота                   | РААС | — ренин-ангиотензин-альдостероновая система                            |
| ИБС   | — ишемическая болезнь сердца                       | РНК  | — рибонуклеиновая кислота  |
| ИВЛ   | — искусственная вентиляция легких                  | ТФР  | — трансформирующий фактор роста  |
| ИЛ    | — интерлейкин                                      | УЗИ  | — ультразвуковое исследование  |
| ИМТ   | — индекс массы тела                                | ФНО  | — фактор некроза опухоли   |
| ИППП  | — инфекции, передаваемые половым путем             | ФСГ  | — фолликулостимулирующий гормон  |
| ИПФР  | — инсулиноподобный фактор роста                    | ХОБЛ | — хроническая обструктивная болезнь легких                             |
| ИФН   | — интерферон                                       | ЦНС  | — центральная нервная система  |
| КОК   | — комбинированные оральные контрацептивы           | ЭКГ  | — электрокардиография, электрокардиограмма                             |
| КТ    | — компьютерная томография, компьютерная томограмма | ЭКО  | — экстракорпоральное оплодотворение                                    |
| ЛГ    | — лютеинизирующий гормон                           | Ig   | — иммуноглобулин   |
| ЛПВП  | — липопротеины высокой плотности                   | TLR  | — Toll-like receptor (Toll-подобный рецептор)                          |



# Неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг методом высокопроизводительного секвенирования у беременных с акушерской патологией

Г. Т. Сухих, Н. К. Тетруашвили, Д. Ю. Трофимов, Л. В. Ким, И. Ю. Барков, Е. С. Шубина,  
Н. Г. Парсаданян, Н. И. Федорова, А. Ю. Гольцов, Н. В. Александрова

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва

**Цель исследования:** оценка эффективности неинвазивного пренатального ДНК-скрининга (НИПС) методом высокопроизводительного секвенирования для выявления трисомий по хромосомам 21, 18 и 13 и половых хромосом плода в образцах крови женщин с отягощенным акушерским анамнезом и осложненным течением данной беременности.

**Материалы и методы.** Результаты НИПС были получены для 506 беременных в сроках 11–17 недель методом высокопроизводительного секвенирования.

**Результаты.** При исследовании ДНК плода в плазме беременной с использованием высокопроизводительного секвенирования были правильно идентифицированы все случаи аутосомных трисомий по 21-й, 18-й, 13-й хромосомам, синдром Тернера, у всех плодов правильно определен пол.

**Заключение.** Исследование показало, что НИПС является точным методом обнаружения ХА плода начиная с ранних сроков беременности, позволяет определять ХА у женщин из группы низкого риска и может быть рекомендован в качестве высокоэффективного метода пренатального скрининга.

**Ключевые слова:** неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг, анеуплоидии, свободная дезоксирибонуклеиновая кислота, беременность, скрининг, угрожающий выкидыш.

## Next-Generation Sequencing Technologies As a Noninvasive Prenatal DNA Screening Method in Pregnant Women with Obstetric Disorders

G. T. Sukhikh, N. K. Tetrushvili, D. Yu. Trofimov, L. V. Kim, I. Yu. Barkov, Ye. S. Shubina,  
N. G. Parsadanyan, N. I. Fedorova, A. Yu. Goltsov, N. V. Alexandrova

V. I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

**Study Objective:** To assess the efficacy of next-generation sequencing technologies as a method for noninvasive prenatal DNA screening for trisomy 21, 18, and 13 and sex chromosome trisomies in blood samples collected from pregnant women with poor obstetric history and complications in the current pregnancy.

**Materials and Methods:** Noninvasive prenatal DNA screening was performed using next-generation sequencing in 506 pregnant women at between weeks 11 and 17 of gestation.

**Study Results:** When next-generation sequencing techniques were used to evaluate fetal DNA in maternal blood, gender was correctly determined in all fetuses, and all cases of autosomal trisomy 21, 18, and 13, as well as Turner's syndrome, were correctly detected.

**Conclusion:** Noninvasive prenatal DNA screening is an accurate method for detecting fetal chromosomal aberrations (CA) starting in early pregnancy. It can identify CA in low-risk women and may be recommended as a highly effective prenatal screening technique.

**Keywords:** noninvasive prenatal DNA screening, aneuploidies, free deoxyribonucleic acid, pregnancy, screening, threatened abortion.

**Х**ромосомные анеуплоидии (ХА) — генетическая патология, при которой число хромосом в клетке некратно основному набору. Они становятся причиной высокой

перинатальной смертности и инвалидности детей. Трисомия по 21-й хромосоме приводит к синдрому Дауна, трисомия по 18-й — к синдрому Эдвардса, а синдром Патау возникает

Александрова Наталья Владимировна — д. б. н., старший научный сотрудник ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: alexandrova.ncagip@gmail.com

Барков Илья Юрьевич — врач — лабораторный генетик лаборатории молекулярно-генетических методов ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: i\_barkov@orapina4.ru

Гольцов Андрей Юрьевич — научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических методов ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: g\_goltsov@orapina4.ru

Ким Людмила Викторовна — аспирант второго отделения акушерской патологии беременности ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: kimika@list.ru

Парсаданян Нанэ Геворковна — к. м. н., акушер-гинеколог второго отделения акушерской патологии беременности ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: n\_parsadanyan@orapina4.ru

Сухих Геннадий Тихонович — академик РАН, д. м. н., профессор, директор ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: g\_sukhikh@orapina4.ru

Тетруашвили Нана Картлосовна — д. м. н., профессор, заведующая вторым отделением акушерской патологии беременности ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: tetrauly@mail.ru

Трофимов Дмитрий Юрьевич — д. б. н., заведующий отделом клинической и молекулярной генетики ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: d\_trofimov@orapina4.ru

Федорова Наталья Игоревна — к. м. н., акушер-гинеколог второго отделения акушерской патологии беременности ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: natasha\_fedorova@mail.ru

Шубина Екатерина Сергеевна — лаборант-исследователь лаборатории молекулярно-генетических методов ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: e\_shubina@orapina4.ru





при трисомии по 13-й хромосоме. Беременность плодом с анеуплоидией часто сопровождается угрожающим выкидышем, неоднократными кровотечениями [1].

До недавнего времени наиболее эффективным методом скрининга распространенных ХА плода (синдромов Дауна, Эдвардса, Патау и Тернера) считали биохимический и ультразвуковой скрининг в I триместре беременности. Общая оценка уровней биохимических маркеров (свободного хорионического гонадотропина человека и плазменного протеина, связанного с беременностью) в сочетании с толщиной воротникового пространства в 11–13 недель беременности и возрастом матери позволяет выявить до 80–90% плодов с трисомией по 21-й хромосоме при количестве ложноположительных результатов 5% [1, 2].

Использование дополнительных биохимических и ультразвуковых маркеров, включая определение плацентарного фактора роста в сыворотке беременной, оценку носовых костей и кровотока в венозном протоке, может повысить выявляемость до 95% и снизить уровень ложноположительных результатов до 3% [1, 3].

Инвазивная пренатальная диагностика (биопсия ворсин хориона или амниоцентез), проведение которой требуется беременным групп риска, в 0,5–2% случаев сопряжена с риском осложнений вплоть до самопроизвольного прерывания беременности.

Доказательство наличия ДНК плода, циркулирующей в плазме крови матери, и развитие методов высокопроизводительного секвенирования позволили разработать новый способ скрининга анеуплоидий плода. Поскольку в кровотоке матери, помимо материнской ДНК, циркулирует внеклеточная ДНК плода, то, взяв кровь у беременной женщины, можно обнаружить нарушение числа хромосом плода, избежав при этом внутриматочного вмешательства. Обычно концентрация ДНК плода в плазме крови беременной с 11 недель составляет более 4% общего объема свободно циркулирующей ДНК. Доля ДНК плода нарастает с увеличением гестационного срока.

Данные широкомасштабных исследований [2–11] показали высокую чувствительность неинвазивного пренатального ДНК-скрининга (НИПС) в отношении наиболее частых анеуплоидий плода (синдромов Дауна, Эдвардса, Патау, Тернера), которые составили 99% всех хромосомных нарушений. В нашем предшествующем исследовании, посвященном валидации метода, выявляемость трисомии по 21-й хромосоме при НИПС была равна 99% при уровне ложноположительных результатов 0,2% [3].

**Целью** настоящего исследования является оценка эффективности НИПС методом высокопроизводительного секвенирования для выявления трисомий по 21-й, 18-й, 13-й хромосомам и половых хромосом плода в образцах крови женщин с отягощенным акушерским анамнезом и осложненным течением данной беременности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего обследовали 506 женщин в сроках беременности от 11 до 17 недель. Проводили сбор анамнестических данных, клиническое обследование, скрининг I триместра беременности — эхографию, определение содержания сывороточных маркеров, компьютерный анализ (программа ASTRAYA). При отборе пациенток учитывали ограничения метода: онкологические заболевания у беременной женщины; многоплодная беременность, включая случаи спонтанной редукции одного из плодов; ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>.

Исследование проводилось лабораторией молекулярно-генетических методов Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова с 2015 по 2017 г. Анализировали образцы материнской венозной крови (10 мл ЭДТА), была предоставлена информация по каждому образцу, код пациентки выставлялся автоматически, учитывались возраст женщины, гестационный срок, дата забора крови. У всех участниц было получено добровольное согласие на исследование и забор периферической крови из вены.

Материал анализировали с помощью полупроводникового высокопроизводительного секвенирования. В периферической крови женщины определяли наличие или отсутствие у плода анеуплоидий, а также его пол. На первом этапе из крови матери отделяли плазму, на втором — выделяли внеклеточную ДНК, содержащую материнскую и фетальную фракции. В последующем последовательно осуществляли приготовление библиотек ДНК для высокопроизводительного секвенирования, эмульсионную ПЦР и секвенирование на приборе Ion Proton (Life Technologies, США). Результаты оценивали с помощью биоинформатической обработки данных секвенирования ДНК. Для сравнения покрытия внутри образца применяли T-test.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 506 обследованных женщин беременность завершена у 246, в остальных случаях беременность пролонгируется.

Проанализированы клинические и анамнестические данные беременных: возраст, социально-экономическое положение, профессиональные вредности, наследственность, экстрагенитальная и гинекологическая заболеваемость, характер менструальной функции, репродуктивный анамнез.

Средний возраст женщин составил  $34,6 \pm 6,5$  года. Распределение женщин по возрасту показано в *таблице 1*.

Как следует из представленных данных, возраст 48,22% участниц исследования — от 35 до 45 лет, старше 30 лет было большинство — 85,38%.

Все женщины проживали в одинаковых климато-географических условиях, преимущественно в Москве и Московской области, имели среднее и высшее образование. Профессиональные вредности при сборе анамнеза не выявлены.

Субклинический гипотиреоз, медикаментозно компенсированный, был установлен у 154 (30,43%) участниц, он являлся наиболее частой экстрагенитальной патологией. Вероятно, это связано с преобладанием женщин старшего репродуктивного возраста, а также беременных с отяго-

Таблица 1

### Распределение обследованных женщин по возрасту

| Возраст, годы | Участницы исследования (n = 506) |       |
|---------------|----------------------------------|-------|
|               | абс.                             | %     |
| 18–24         | 11                               | 2,17  |
| 25–29         | 63                               | 12,45 |
| 30–34         | 188                              | 37,16 |
| 35–40         | 157                              | 31,03 |
| 41–45         | 87                               | 17,19 |

Структура гинекологических заболеваний у обследованных женщин

| Гинекологические заболевания  | Участницы исследования (n = 506) |              |
|---|----------------------------------|--------------|
|   | абс.                             | %            |
| Воспалительные заболевания органов малого таза  | 225                              | 44,47        |
| Субсерозная миома матки   | 33                               | 6,52         |
| Эндометриоз   | 53                               | 10,47        |
| Патология шейки матки (эктопия)   | 86                               | 17,00        |
| Патология эндометрия:<br>• полип эндометрия (удален при гистерорезектоскопии);<br>• внутриматочные синехии (разделение) | 41<br>39                         | 8,10<br>7,71 |
| Кисты яичников (эндометриозидные)   | 29                               | 5,73         |

щенным акушерским анамнезом, что часто сопряжено с сопутствующим заболеванием щитовидной железы.

При анализе частоты гинекологических заболеваний обнаружен высокий процент хронических ВЗОМТ, пролеченных до наступления данной беременности, чаще всего в анамнезе отмечены эндометрит и/или сальпингит, оофорит (табл. 2).

Менархе в возрасте 10–14 лет наступило у 95,5% женщин.

Проанализирована репродуктивная функция у обследованных женщин. Установлено, что 259 (51,18%) участниц страдали привычным выкидышем. Проведение неинвазивного пренатального скрининга у данной группы продиктовано необходимостью подтверждения отсутствия анеуплоидий у плода при беременности, осложненной кровотечением, при нецелесообразности использования инвазивных диагностических методик как первой линии вмешательств после общепринятого скрининга.

Выявлено, что у 259 пациенток с привычным выкидышем в анамнезе было 806 беременностей. У 21 (4,1%) женщины в анамнезе отмечено рождение детей с ХА. В большинстве случаев им проводили инвазивные диагностические процедуры с последующим кариотипированием, однако беременные изъявили желание пройти НИПС как предварительный этап перед инвазивной процедурой. Всем участницам были разъяснены возможности и ограничения НИПС, несмотря на это 5 беременных отказались от амниоцентеза по личным соображениям.

98 (19,37%) женщин были первобеременными, из них у 50 беременность наступила после периода бесплодия в результате ЭКО. Исследование проведено по желанию женщин у 72 (14,23%) с второй и у 56 (11,07%) с третьей беременностью, в анамнезе у них — рождение здоровых доношенных детей.

В таблице 3 представлены анамнестические данные о числе беременностей у участниц исследования.

Наиболее часто у женщин с привычным выкидышем в анамнезе имелись ранние гестационные потери — самопроизвольные выкидыши или неразвивающиеся беременности, что составило 50,25% от числа всех наступивших беременностей, данные представлены в таблице 4.

В 11,04% наблюдений произошли поздние выкидыши, причиной которых был хориоамнионит и излитие околоплодных вод.

Таким образом, 51,25% женщин страдали привычным выкидышем, что диктует необходимость выбора правильной терапевтической тактики: своевременного выявления ХА плода и определения показаний для проведения инвазивных

Таблица 3

Число беременностей у обследованных женщин

| Число беременностей  | Участницы исследования (n = 506) |       |
|--|----------------------------------|-------|
|  | абс.                             | %     |
| 1  | 98                               | 19,37 |
| 2  | 72                               | 14,23 |
| 3  | 56                               | 11,07 |
| 4 и более (женщины с привычным выкидышем и с рождением детей с хромосомными аномалиями в анамнезе) | 280                              | 55,33 |

Таблица 4

Исходы предыдущих беременностей у женщин с привычным выкидышем

| Исходы беременностей                                     | Участницы исследования (n = 806) |       |
|--|----------------------------------|-------|
|  | абс.                             | %     |
| Самопроизвольные выкидыши и неразвивающиеся беременности | 405                              | 50,25 |
| Поздние самопроизвольные выкидыши                        | 89                               | 11,04 |
| Искусственный аборт                                      | 25                               | 3,10  |
| Трубная беременность                                     | 76                               | 9,43  |
| Преждевременные роды                                     | 175                              | 21,71 |
| Аntenатальная гибель плода                               | 36                               | 4,47  |

процедур в случае крайне высокого риска рождения ребенка с патологией.

В исследовательских целях с учетом всех необходимых условий для проведения теста беременным было предложено пройти неинвазивный пренатальный скрининг с обязательным разъяснением его возможностей и ограничений. После подписания формы информированного согласия проводили НИПС, интерпретировал результаты врач-генетик. Во всех случаях, когда требовалось изменение тактики ведения беременности, пациентки были направлены на инвазивную процедуру (амниоцентез) с последующим кариотипированием.

### Течение и исходы беременностей у женщин после неинвазивного пренатального ДНК-скрининга

Большинство женщин наблюдались и родоразрешены в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова, где проведен анализ течения беременностей с сопоставлением частоты гестационных осложнений.

В 268 (52,9%) наблюдениях беременность осложнилась угрожающим/начавшимся выкидышем на сроках 12–16 недель, подтвержденным клиническими признаками и данными УЗИ.

Признаками угрожающего выкидыша стали кровянистые выделения и тянущие боли внизу живота, они встречались у 198 (39,1%) пациенток. В 70 (13,9%) наблюдениях отмечены боли внизу живота и в пояснице без кровянистых выделений из половых путей. У остальных 238 (47,0%) женщин жалоб в первой половине беременности не было.

У пациенток до 22 недель беременности регистрировали следующие осложнения: ОРВИ с субфебрильной температурой тела — 12,5%, умеренная рвота беременных — 26,6%, анемия беременных — 16,6%.

При угрожающем/начавшемся выкидыше пациенток госпитализировали, им проводилась терапия, направленная на пролонгирование беременности, включавшая гормональные, гемостатические, спазмолитические препараты.

По данным НИПС, патология кариотипа была представлена трисомией по 21-й хромосоме у 7, по 13-й — у 2, по 18-й — у 1 беременной, моносомия хромосомы X (синдром Тернера) встретилась в 6 наблюдениях. Искусственные прерывания беременности до 22 недель были произведены в связи с подтвержденной кариотипированием ХА у 11 женщин, в 2 случаях отмечены множественные пороки развития, несовместимые с жизнью: пороки развития ЦНС, омфалоцеле. В 3 случаях, когда была подтверждена моносомия хромосомы X, женщины отказались от прерывания беременности, в настоящее время беременности пролонгируются.

У одной пациентки имел место поздний самопроизвольный выкидыш в 16 недель (излитие околоплодных вод) при нормальном кариотипе плода. Антенатальная гибель плода произошла у 2 женщин, преждевременные роды в сроках от 27 до 35 недель — у 5: в связи с излитием околоплодных вод, несостоятельностью рубца на матке после кесарева сечения, тяжелой плацентарной недостаточностью, задержкой роста плода. Во всех этих случаях у плодов был установлен нормальный кариотип.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время общепринятый комбинированный скрининг беременных на ХА плода позволяет оценить только косвенные маркеры, в связи с чем он имеет недостаточно высокую чувствительность и специфичность [2, 4–8]. Однозначный результат может быть получен только при инвазивной диагностике. Однако после ее проведения возможны

осложнения, основным из которых является прерывание беременности: от 0,5% до 2% [9]. В то же время увеличение числа женщин старше 35 лет, с тяжелой соматической и гинекологической патологией, нарушениями репродуктивной функции, которые планируют деторождение, может повысить частоту выявляемой хромосомной патологии [10–14].

В представленной работе в исходах беременности 246 женщин группы риска, отобранных на основе существующего неинвазивного пренатального скрининга беременных, высокий риск ХА выявлен у 11 (4,5%). Высокие риски по НИПС были подтверждены цитогенетическим кариотипированием. В то же время метод НИПС имеет некоторые ограничения, в частности невозможно с его помощью определить микроаномалии и мозаицизм по отдельным хромосомам и полиплоидии, получить корректные результаты при низкой доле фетальной ДНК. Ложноположительный результат моносомии X-хромосомы, вероятно, был обусловлен плацентарным мозаицизмом [11–23]. Достоверно установлена трисомия по 13-й хромосоме. Однако единичные наблюдения относительно этой трисомии не позволяют сделать однозначный вывод о чувствительности и специфичности метода в данном случае.

Таким образом, с учетом результатов настоящего исследования можно рекомендовать высокопроизводительное секвенирование для неинвазивного скрининга на анеуплоидии 21-й, 18-й, 13-й и половых хромосом с последующим инвазивным обследованием при их обнаружении.

Многие авторы [10, 20, 21] указывают, что методы НИПС до сих пор не могут быть альтернативой или заменить инвазивные процедуры, особенно в случаях мозаицизма, когда число анеуплоидных клеток уступает нормальным. Однако НИПС возможно использовать для скрининга и определения риска у всех беременных независимо от возраста до постановки окончательного диагноза, как самостоятельный метод, так и в дополнение к другим существующим методам.

Исследователи полагают, что определение свободной ДНК эмбрионального происхождения может заменить или усовершенствовать существующие скрининговые тесты [2–10, 13, 18–21]. Подобные выводы были сделаны на основании результатов нескольких проспективных исследований, во всех случаях подтвержденных классическим кариотипированием.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование показало, что неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг является перспективным методом для скрининга хромосомных аномалий плода с ранних сроков беременности, который может быть рекомендован женщинам в качестве высокоэффективного пренатального теста.

*Работа поддержана Министерством образования и науки Российской Федерации (соглашение № 14.607.21.0136, идентификатор проекта RFMEFI60715X0136).*


### ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э. К., Мозговая Е. В. Гестоз: теория и практика. М.: Медпресс-информ; 2008. 272 с. [Ailamazyan E. K., Mozgovaya E. V. Gestoz: teoriya i praktika. M.: Medpress-inform; 2008. 272 s. (in Russian)]
2. Сухих Г. Т., Каретникова Н. А., Баранова Е. Е., Шубина Е. С., Коростин Д. О., Екимов А. Н. и др. Неинвазивная пренатальная диагностика анеуплоидий методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) в группе женщин высокого риска. Акушерство и гинекология. 2015; 4(15): 5–9. [Sukhikh G. T., Karetnikova N. A., Baranova E. E., Shubina E. S., Korostin D. O., Eki-

mov A. N. i dr. Neinvazivnaya prenatal'naya diagnostika aneuploidii metodom vysoko-proizvoditel'nogo sekvenirovaniya (NGS) v gruppe zhenshchin vysokogo riska. Akusherstvo i ginekologiya. 2015; 4(15): 5–9. (in Russian)]

3. Benn P., Cuckle H., Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013; 42(1): 15–33.
4. Bianchi D. W., Wilkins-Haug L. Integration of noninvasive DNA testing for aneuploidy into prenatal care: what has hap-



- pened since the rubber met the road? *Clin. Chem.* 2014; 60(1): 78–87.
5. Бахарев В. А., Каретникова Н. А., Стыгар А. М. Неинвазивный скрининг беременных. *Акушерство и гинекология.* 2012; 4(1): 26–31. [Bakharev V. A., Karetnikova N. A., Stygar A. M. Neinvazivnyi skrining beremennykh. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2012; 4(1): 26–31. (in Russian)]
  6. Благодатских Е. Г. Использование циркулирующих ДНК и мРНК для неинвазивного пренатального определения пола, резус-фактора и диагностики синдрома Дауна у плода: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.; 2010. 23 с. [Blagodatskikh E. G. Ispol'zovanie tsirkuliruyushchikh DNK i mRNK dlya neinvazivnogo prenatal'nogo opredeleniya pola, rezus faktora i diagnostiki sindroma Dauna u ploda: Avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. M.; 2010. 23 s. (in Russian)]
  7. Мальшева О. В., Баранов В. С. Неинвазивная пренатальная диагностика. Проблемы, подходы и перспективы. 2012; 61(3): 83–93. [Malysheva O. V., Baranov V. S. Neinvazivnaya prenatal'naya diagnostika. *Problemy, podkhody i perspektivy.* 2012; 61(3): 83–93. (in Russian)]
  8. Радзинский В. Е., Костин И. Н. Преждевременные роды. *Акушерство и гинекология.* 2009; 4: 16–18. [Radzinskii V. E., Kostin I. N. Prezhdevremennye rody. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2009; 4: 16–18. (in Russian)]
  9. Курцер М. А., Гнетецкая В. А. Диагностика хромосомных анеуплоидий с помощью неинвазивного пренатального теста. *Акушерство и гинекология.* 2015; 8(15): 65–8. [Kurtser M. A., Gnetetskaya V. A. Diagnostika khromosomnykh aneuploidii s pomoshch'yu neinvazivnogo prenatal'nogo testa. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2015; 8(15): 65–8. (in Russian)]
  10. Morain S., Greene M. F., Mello M. M. A new era in noninvasive prenatal testing. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(6): 499–501.
  11. Neyt M., Hulsstaert F., Gyselaers W. Introducing the non-invasive prenatal test for trisomy 21 in Belgium: a cost-consequences analysis. *BMJ Open.* 2014; 11: 5–15.
  12. Van Lith J. M. M., Faas B. H. W., Bianchi D. W. Current controversies in prenatal diagnosis 1: NIPT for chromosome abnormalities should be offered to women with low a prioririsk. *Prenatal Diagnosis.* 2015; 35(1): 8–14.
  13. Song Y., Liu C., Qi H., Zhang Y., Bian X., Liu J. Noninvasive prenatal testing of fetal aneuploidies by massively parallel sequencing in a prospective Chinese population. *Prenat. Diagn.* 2013; 33(7): 700–6.
  14. Bianchi D. W., Parker R. L., Wentworth J., Madankumar R., Saffer C., Das A. F. et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(9): 799–808.
  15. Lim J. H., Kim M. H., Han Y. J., Lee D. E., Park S. Y., Han J. Y. et al. Cell-free fetal DNA and cell-free total DNA levels in spontaneous abortion with fetal chromosomal aneuploidy. *PLoS One.* 2013; 8(2): e56787.
  16. Barrett A. N., Chitty L. S. Developing noninvasive diagnosis for single-gene disorders: the role of digital PCR. *Methods Mol. Biol.* 2014; 1160: 215–28.
  17. Fairbrother G., Johnson S., Musci T. J., Song K. Clinical experience of noninvasive prenatal testing with cell-free DNA for fetal trisomies 21, 18, and 13, in a general screening population. *Prenat. Diagn.* 2013; 33(6): 580–3.
  18. Porreco R., Garite T., Maurel K., Marusiak B.; Obstetrix Collaborative Research Network; Ehrich M. et al. Noninvasive prenatal screening for fetal trisomies 21, 18, 13 and the common sex chromosome aneuploidies from maternal blood using massively parallel genomic sequencing of DNA. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 211(4): 365.e1–12.
  19. Papageorgiou E. A., Patsalis P. C. Non-invasive prenatal diagnosis of aneuploidies: new technologies and clinical applications. *Genome Med.* 2012; 4(5): 46.
  20. Iwarsson E., Jacobsson B., Dagerhamn J., Davidson T., Bernabé E., Heibert Arnlin M. Analysis of cell-free fetal DNA in maternal blood for detection of trisomy 21, 18 and 13 in a general pregnant population and in a high risk population — a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2017; 96(1): 7–18.
  21. Turocy J., Norem C., Blumberg B. et al. Chromosomal abnormalities detected in patients with failure to obtain test results using non-invasive prenatal testing. Abstract no 65. *Proceedings of the Pregnancy Meeting, the Society for Maternal-Fetal Medicine's annual meeting.* 2015, feb. 6. San Diego: 2015. 

## Библиографическая ссылка:

Сухих Г. Т., Трофимов Д. Ю., Тетруашвили Н. К., Ким Л. В., Барков И. Ю., Шубина Е. С., Парсаданян Н. Г., Федорова Н. И., Гольцов А. Ю., Александрова Н. В. Неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг методом высокопроизводительного секвенирования у беременных с акушерской патологией // *Доктор.Ру.* 2017. № 3 (132). С. 11–15.

## Citation format for this article:

Sukhikh G. T., Trofimov D. Yu., Tetruashvili N. K., Kim L. V., Barkov I. Yu., Shubina Ye. S., Parsadanyan N. G., Fedorova N. I., Goltsov A. Yu., Alexandrova N. V. Next-Generation Sequencing Technologies As a Noninvasive Prenatal DNA Screening Method in Pregnant Women with Obstetric Disorders. *Doctor.Ru.* 2017; 3(132): 11–15.



# Роль молекулярно-генетических факторов в формировании рубца матки после кесарева сечения

Н. Е. Кан, В. Л. Тютюнник, Н. А. Ломова, А. Е. Донников, Н. В. Долгушина

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва

**Цель исследования:** определить молекулярно-генетические факторы, ассоциированные с формированием неполноценного рубца на матке после кесарева сечения (КС).

**Дизайн:** одномоментное поперечное исследование типа «случай — контроль».

**Материалы и методы.** По результатам морфологического исследования в исследование вошли 160 женщин. Группу 1 (основную) составили 80 пациенток с неполноценным (НР), группу 2 (контроля) — 80 с полноценным рубцом (ПР) на матке после КС. В работе были использованы иммуногистохимические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

**Результаты.** У пациенток обеих групп проводили интраоперационную оценку области рубца визуально во время повторного КС. ПР, как правило, не визуализировались или имели вид соединительнотканного рубца толщиной 3–5 мм. НР были представлены в виде локального или тотального истончения миометрия менее 2 мм. В результате иммуногистохимического исследования была установлена высокая экспрессия коллагена III типа в рубцовой ткани. При НР имелась тенденция к снижению содержания коллагена IV типа. В результате молекулярно-генетического исследования выявлена статистически значимая неравновесность сцепления между полиморфизмами гена эстрогенового рецептора (ESR)  $\alpha$  -397 T>C (Pvull) [rs2234693] и -351 G>A (Xbal) [rs9340799]:  $D' = 0,991$  (0,95–1,00), LOD = 16,98. Наиболее часто встречались гаплотипы TA (52,0%) и CG (33,1%). Частота встречаемости гаплотипа CA была существенно выше у женщин с признаками воспаления в ткани рубца: 17,2% против 5,4% ( $p = 0,046$ ).

**Заключение.** Полиморфизмы гена ESR- $\alpha$  играют роль в дезорганизации соединительной ткани либо напрямую, управляя процессами ее ремоделирования, либо через регуляцию процессов воспаления и репарации. Для развития неполной репарации ткани после КС прежде всего имеют значение дисгормональный и ишемический факторы, что может быть связано с полиморфизмом генов ESR.

**Ключевые слова:** кесарево сечение, рубец матки, коллаген, полиморфизмы гена эстрогенового рецептора  $\alpha$ .



## The Role of Molecular Genetic Factors in the Development of Uterine Scarring after Cesarean Section

N. Ye. Kan, V. L. Tyutyunnik, N. A. Lomova, A. Ye. Donnikov, N. V. Dolgushina

V. I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

**Study Objective:** To identify molecular genetic factors associated with formation of an insecure uterine scar after cesarean section (CS).

**Study Design:** This was a one-stage, cross-sectional, case-control study.

**Materials and Methods:** Based on the results of morphological examination, 160 women were included in the study. Group 1 (main group) included 80 patients with insecure post-cesarean section scars (IS); Group 2 (control group) was made up of 80 patients with secure post-cesarean section scars (SS). Study methods included immunohistochemistry, molecular genetic techniques, and statistical analysis.

**Study Results:** In both groups, an intraoperative visual assessment of the scar area was performed during a repeat CS. Secure scars were not usually observed, or appeared as connective-tissue scars 3–5 mm wide. Insecure scars appeared as local or total thinning of the myometrium to less than 2 mm. Immunohistochemistry showed high expression of type III collagen in the scar tissue. Women with IS showed a trend towards lower levels of type IV collagen. Molecular genetic analysis showed statistically significant linkage disequilibrium between estrogen receptor (ESR)  $\alpha$  gene polymorphisms -397 T>C (Pvull) [rs2234693] and -351 G>A (Xbal) [rs9340799]:  $D' = 0,991$  (0,95–1,00), LOD = 16,98. The most commonly identified haplotypes were TA (52,0%) and CG (33,1%). The CA haplotype was detected significantly more frequently in women with signs of inflammation in the scar tissue: 17,2% vs. 5,4% ( $p = 0,046$ ).

**Conclusion:** ESR- $\alpha$  gene polymorphisms contribute to the disorganization of connective tissue either directly, by influencing its remodeling, or by regulating inflammation and repair. Hormone imbalance and ischemia play a key role in incomplete tissue repair after CS, which could be related to polymorphisms in ESR genes.

**Keywords:** cesarean section, uterine scar, collagen, estrogen receptor  $\alpha$  gene polymorphisms.

Отсутствие объективных диагностических критериев оценки состояния рубца на матке во время беременности послужило основой для проведения данного исследования. Были выделены морфологические предикторы формирования несостоятельности рубца. Молекулярно-генетическое исследование обосновало использование результатов генотипирования полиморфизмов гена

эстрогенового рецептора (ESR)  $\alpha$  в качестве прогностического критерия формирования несостоятельности рубца матки.

В последние годы отмечается значительный рост частоты абдоминального родоразрешения, обусловленный расширением показаний к операции, среди которых приоритетны относительные — в интересах плода. Частота кесарева сечения (КС) в России в среднем составляет 27%, достигая

Долгушина Наталья Витальевна — д. м. н., доцент, заведующая отделом научно-организационного обеспечения ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: n\_dolgushina@orapina4.ru

Донников Андрей Евгеньевич — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических методов ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: a\_donnikov@orapina4.ru

Кан Наталья Енгиновна — д. м. н., заведующая акушерским отделением ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: kan-med@mail.ru

Ломова Наталья Анатольевна — научный сотрудник акушерского отделения ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: n\_lomova@orapina4.ru

Тютюнник Виктор Леонидович — д. м. н., заведующий первым акушерским физиологическим отделением ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: tioutiunnik@mail.ru

30–40% в перинатальных центрах, и не имеет в настоящее время тенденции к снижению [1, 2].

На сегодняшний день у 4–8% беременных рубец на матке, а каждое третье КС является повторным [2, 3]. Более половины женщин с рубцом на матке после абдоминального родоразрешения планируют в будущем иметь детей, что ставит перед медицинской общественностью задачу поиска путей диагностики состояния рубца матки у таких пациенток.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что беременность у женщин с оперированной маткой сопряжена с высоким риском осложнений как у матери, так и у плода [4–6].

Ввиду роста частоты КС и его осложнений важным становится поиск прогностических критериев полноценности рубца на матке, определяющих течение беременности и родов. Однако принятые в настоящее время методы оценки полноценности рубца недостаточно информативны и нередко являются инвазивными, что ограничивает их применение во время беременности. В последние годы все большее значение в развитии патологических процессов придают генетическим факторам, в связи с чем поиск молекулярно-генетических предикторов формирования полноценности рубца весьма актуален.

Особенности репарации тканей матки определяют формирование состоятельности рубца после КС. На течение репарации в матке влияет множество факторов, например анемия, преэклампсия, воспалительные процессы, иммунный статус, техника оперативного вмешательства и используемый шовный материал, длительность операции и кровопотеря, течение послеоперационного периода, а также время до наступления следующей беременности [7–9]. Ряд осложнений (внутриматочные вмешательства, воспалительные заболевания гениталий, интра- и послеоперационные осложнения) в 1,5 раза повышают риск формирования несостоятельности рубца [10, 11]. Многие исследователи установили, что формирование морфофункциональной полноценности миометрия при КС поперечным разрезом в нижнем сегменте матки происходит в течение 1–2 лет после операции [8–12].

В последние годы особое внимание уделяется изучению генетических маркеров предрасположенности к различным заболеваниям. Кроме того, на современном этапе происходит постепенный переход от одиночных маркеров к многофакторным моделям и анализу гаплотипов [13]. Построение клинко-молекулярных моделей репаративных возможностей ткани матки после КС находится на сегодняшний день в фокусе внимания исследователей.

**Цель исследования:** определить молекулярно-генетические факторы, ассоциированные с формированием неполноценного рубца на матке после КС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена на базе акушерского отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава России в 2015–2016 гг. Дизайн — одномоментное поперечное исследование типа «случай — контроль». Методом подбора пар из 379 женщин с рубцом на матке были отобраны 160 пациенток по результатам морфологического исследования биоптата миометрия в области предыдущего рубца. Группу 1 (основную) составили 80 женщин с неполноценным (НР), группу 2 (контроля) — 80 с полноценным рубцом (ПР) на матке после КС.

Иммуногистохимические реакции проводились на серийных парафиновых срезах толщиной 4–5 мкм, расположенных на стеклах, покрытых APES-слоем (A. Janice, 1983). Срезы обрабатывались с помощью стандартного микроволнового метода иммуногистохимии. В качестве первичных антител использовались моноклональные антитела к коллагену III и IV типов (Lab Vision, ready-to-use) и ESR  $\alpha$  и  $\beta$  (Lab Vision, 1:100). Для иммуногистохимических реакций ставили положительные и отрицательные контроли. В качестве отрицательных контролей брали образцы исследуемых срезов, которые подвергались стандартной процедуре иммуногистохимии, но без добавления первичных антител.

Выделение ДНК проводили по методу Higuchi (1989) с некоторыми модификациями. Полученные образцы ДНК до типирования хранили при температуре  $-20$  °С. Концентрация ДНК, измеренная на ДНК-минифлуориметре (Hoefer, США), составляла в среднем 50–100 мкг/мл.

В ходе генотипирования использовали один общий олигонуклеотид с гасителем флуоресценции и два сиквенс-специфичных олигонуклеотида, несущих различные флуорофоры. Определение генотипа проводили путем анализа кривых плавления с помощью детектирующего амплификатора ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

ДНК для генотипирования выделяли из цельной крови с помощью системы выделения «Проба-ГС» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Определение замен одиночных нуклеотидов проводили модифицированным методом «примыкающих проб» (adjacent probes, kissing probes), используя оригинальные олигонуклеотиды (И. А. Кофиади, Д. В. Ребриков, 2006).

Для оценки распространенности исследуемых генных полиморфизмов в популяции применяли образцы периферической крови 102 здоровых женщин (доноров первичной сдачи крови, идентифицирующих себя как русских).

Статистическая обработка полученных результатов проведена на персональном компьютере при помощи программного пакета SPSS Statistics 17.0 for Windows. Неравновесность сцепления анализировали с помощью свободно распространяемого продукта Haploview версии 4.2. Подготовка данных для анализа осуществлялась с использованием SNP\_tools версии 1.61 — свободно распространяемого расширения для MS Excel.

Непосредственная оценка эффективности классификации и качества модели была получена путем расчета численного показателя площади под ROC-кривой с помощью метода трапеций.

Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования были получены данные об анамнезе, особенностях течения беременности, родов, послеродового периода, состояния плодов и новорожденных в двух сравниваемых группах. Для разделения на группы было проведено морфологическое исследование биоптата миометрия, взятого во время КС.

Возраст беременных колебался от 22 до 45 лет и составил в среднем  $32,9 \pm 1,2$  года в группе 1 и  $33,9 \pm 0,9$  года в группе 2. Все пациентки были родоразрешены путем КС. При этом частота экстренного КС была выше в основной группе (65,0%), также только у участниц этой группы имели место преждевременные роды (3,8%). Следует отметить, что основными показаниями к родоразрешению стали начало родовой деятельности (31,3% и 23,7%), подозрение



на несостоятельность рубца на матке (25,0% и 5,0%) и преждевременное излитие околоплодных вод (8,8% и 10,0%).

Особый интерес представляло изучение характера репаративных процессов в миометрии после КС. У пациенток обеих групп проводили интраоперационную оценку области рубца визуально во время повторного КС. ПР, как правило, не визуализировались или имели вид соединительнотканного рубца толщиной 3–5 мм. НР были представлены в виде локального или тотального истончения миометрия менее 2 мм. Интраоперационно в группе 2 ПР был констатирован у 87,4%, а у 12,6% отмечался НР в виде локального истончения. В группе 1 у 84,2% участниц выявили НР в виде локального или тотального истончения вплоть до пролабирования плодного пузыря, у 15,8% женщин группы установлен ПР.

По результатам морфометрического исследования толщина ПР колебалась от 3 мм до 5 мм, в то время как толщина подавляющего большинства НР не превышала 2 мм, а в ряде случаев рубцовая ткань подвергалась атрофии и истончению с образованием тонкой пленки (висцеральной брюшины), прикрывающей дефект в стенке матки.

Для оценки процессов репарации было проведено морфологическое исследование биоптатов рубцов. При микроскопическом исследовании ПР был представлен двумя морфологическими вариантами: первый характеризовался присутствием в зоне предполагаемого рубца пучков гладкомышечных клеток, разделенных тонкими фиброзными септами с отдельными микрососудами с утолщенными стенками. Вероятно, восстановление ткани миометрия в таких случаях происходит по механизму реституции (полной репарации). Второй вариант ПР — фиброзно-мышечный рубец из молодой соединительной ткани, богатой разнообразными фибробластическими элементами с лимфо-макрофагальной инфильтрацией, полнокровными капиллярами и сосудами мелкого калибра со склерозированными стенками. Рубцовая ткань в виде септ распространялась в прилежащую гладкомышечную ткань, в которой обнаруживались признаки регенерационной гипертрофии и слабо выраженных дистрофических изменений лейомиоцитов.

В результате морфологического исследования были отобраны образцы тканей для иммуногистохимических реакций, которые установили преобладание коллагена III типа в рубцовой ткани. Как известно, коллаген III типа является коллагеном эмбриональных тканей, облегчающим перестройку и созревание грануляционной ткани, сменяющимся впоследствии на коллаген I типа. Нами не было выявлено различий между группами в накоплении коллагена III типа, однако обнаружена его высокая экспрессия в рубцовой ткани. Превалирование коллагена III типа в НР свидетельствовало о нарушении процессов репарации. Кроме того, при НР имела тенденция к снижению содержания коллагена IV типа, который характеризуется отсутствием периодичных фибрилл, что обуславливает его роль в регулируемой проницаемости мембран. Полученные в результате иммуногистохимического исследования данные косвенно указывают на нарушение механизмов репарации у обследованных женщин.

Особый интерес представляло изучение содержания ESR- $\alpha$  (внутриклеточных). Данные литературы об их связи с процессами воспаления и репарации немногочисленны и противоречивы. Известно, что в репродуктивном возрасте эстрогены обладают противовоспалительным и вазопротекторным эффектом [14, 15]. Установлено, что в отсутствие

эстрогенов активация макрофагов в процессе заживления раны стимулирует воспалительную реакцию с развитием репарации ткани, ангиогенеза и ремоделирования [16].

При иммуногистохимическом исследовании ESR- $\alpha$  обнаруживали в цитоплазме гладкомышечных клеток, а в фиброзно-мышечной ткани рубцов они в большинстве случаев не определялись. По-видимому, данная особенность связана с понижением экспрессии ESR- $\alpha$  на последних сроках беременности в связи с ингибированием их высоким содержанием прогестерона. Принимая во внимание результаты иммуногистохимического исследования, представляется важным проведение молекулярно-генетических исследований для определения генетической предрасположенности к дезорганизации соединительной ткани и, как следствие, формированию неполноценности рубца.

Частоты распределения генотипов в обеих группах соответствовали соотношению Харди — Вайнберга. Нами не было выявлено статистически значимой ассоциации между признаками воспаления и распределением генотипов исследованных полиморфизмов гена ESR- $\alpha$ .

Необходимо отметить, что исследованные полиморфизмы гена ESR- $\alpha$  расположены очень близко друг к другу и характеризуются выраженной неравновесностью сцепления, в связи с чем авторы провели ее анализ. Наиболее значимой была неравновесность сцепления между полиморфизмами -397 T>C (Pvull) [rs2234693] и -351 G>A (Xbal)[rs9340799]:  $D' = 0,991$  (0,95–1,00), LOD = 16,98. Чаще всего встречались гаплотипы TA (52,0%) и CG (33,1%). Для этих гаплотипов не было обнаружено статистически значимой ассоциации с признаками дезорганизации соединительной ткани в рубце. Частота встречаемости гаплотипа CA была существенно выше у женщин с признаками воспаления в ткани рубца: 17,2% против 5,4% ( $p = 0,046$ ). Среди пациенток, у которых доля фиброзной ткани в рубце превышала 10,0%, также наблюдалась тенденция к увеличению частоты этого гаплотипа (14,9% против 8,3%), но различия не были статистически значимыми.

Для уточнения клинической значимости выявления данного гаплотипа нами была оценена его распространенность в популяции и у женщин, имеющих рубец на матке, а также у женщин с самопроизвольными родами. Было обнаружено, что в целом в популяции распространенность гаплотипа CA достаточно высока и практически не отличается от таковой у пациенток с НР (20,1% и 17,2% соответственно). В то же время среди женщин, имеющих рубец на матке и успешные самопроизвольные роды, доля исследуемого гаплотипа составила всего 2,2%, что соответствовало 5,4% среди пациенток с ПР в проведенном нами исследовании.

Значимых различий в частоте выявления полиморфизмов гена ESR- $\beta$  (-12214 G>T [rs 1271572]) не было.


## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что полиморфизмы гена эстрогенового рецептора (ESR)  $\alpha$  играют роль в дезорганизации соединительной ткани либо напрямую, управляя процессами ее ремоделирования, либо через регуляцию процессов воспаления и репарации. Механизмы дезорганизации соединительной ткани, судя по данным литературы, могут быть связаны с иммунопатологическими процессами, ишемическим фактором, а также с гормональной дисрегуляцией на почве генетически детерминированной дефектности ESR. По всей вероятности, для дезорганизации соединительной ткани матки, а также развития

неполной репарации ткани после кесарева сечения прежде всего имеют значение дисгормональный и ишемический

факторы, что может быть связано в том числе с полиморфизмом генов ESR.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Савельева Г. М., Караганова Е. Я., Курцер М. А., Кутакова Ю. Ю., Панина О. Б., Трофимова О. А. Кесарево сечение в современном акушерстве. *Акушерство и гинекология*. 2007; 2: 3–8. [Savel'eva G. M., Karaganova E. Ya., Kurtser M. A., Kutakova Yu. Yu., Panina O. B., Trofimova O. A. Kesarevo sechenie v sovremennom akusherstve. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2007; 2: 3–8. (in Russian)]
2. Краснополяский В. И., Логутова Л. С., Буянова С. Н. Репродуктивные проблемы оперированной матки. М.: Миклош; 2005. 159 с. [Krasnopol'skii V. I., Logutova L. S., Buyanova S. N. *Reproduktivnye problemy operirovannoi matki*. М.: Miklosh; 2005. 159 s. (in Russian)]
3. Smith D., Stringer E., Vladutiu C. J., Zink A. H., Strauss R. Risk of uterine rupture among women attempting vaginal birth after cesarean with an unknown uterine scar. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 213(1): 80.e1–5.
4. Klemetti R., Gissler M., Sainio S., Hemminki E. At what age does the risk for adverse maternal and infant outcomes increase? Nationwide register-based study on first births in Finland in 2005–2014. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2016; 95(12): 1368–75.
5. Maher M. A., Abdelaziz A. Comparison between two management protocols for postpartum hemorrhage during cesarean section in placenta previa: Balloon protocol versus non-balloon protocol. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2017; 43(3): 447–55.
6. Wu S. W., Lu Y. Z., Wang S. S., Dong X. J., Fang J. H., He D. et al. Analysis of factors affecting vaginal birth after cesarean. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2016; 51(8): 576–80.
7. Sanlorenzo O., Farina A., Pula G., Zanello M., Pedrazzi A., Martina T. et al. Sonographic evaluation of the lower uterine segment thickness in women with a single previous Cesarean section. *Minerva Ginecol.* 2013; 65(5): 551–5.
8. Tsuji S., Murakami T., Kimura F., Tanimura S., Kudo M., Shozu M. et al. Management of secondary infertility following cesarean section: Report from the Subcommittee of the Reproductive Endocrinology Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2015; 41(9): 1305–12.
9. Dosedla E., Calda P. Can the final sonographic assessment of the cesarean section scar be predicted 6 weeks after the operation? *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2016; 55(5): 718–20.
10. Bolten K., Fischer T., Bender Y. Y., Diederichs G., Thomas A. Pilot Study of MRI/US fusion in the assessment of the cesarean section scar in the postpartum period. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016. DOI: 10.1002/uog.17349
11. Мамытбекова З. М. Оценка состояния рубца на матке в первые три месяца после кесарева сечения. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2010; 3: 57–9. [Mamytbekova Z. M. *Otsenka sostoyaniya rubtsa na matke v pervye tri mesyatsa posle kesareva secheniya*. *Meditsinskie aspekty zdorov'ya zhenshchiny*. 2010; 3: 57–9. (in Russian)]
12. Пекарев О. Г., Майборodin И. В., Поздняков И. М., Моторина Ю. П., Альхимович В. А. Прогноз и перспективы самопроизвольного родоразрешения у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения. *Акушерство и гинекология*. 2007; 3: 33–7. [Pekarev O. G., Maiborodin I. V., Pozdnyakov I. M., Motorina Yu. P., Al'khimovich V. A. *Prognoz i perspektivy samoproizvol'nogo rodorazresheniya u zhenshin s rubcom na matke posle kesareva secheniya*. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2007; 3: 33–7. (in Russian)]
13. Banyasz I., Bokodi G., Vasarhelyi B., Treszl A., Derzbach L., Szabo A. et al. Genetic polymorphisms for vascular endothelial growth factor in perinatal complications. *Eur. Cytokine Netw.* 2006; 17(4): 266–70.
14. Piskunova E. V. Clinical significance of office hysteroscopy in examination algorithm of partly faulty uterus scar after cesarean section on the stage of pregnancy planning. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2015; 22(6 suppl.): S190.
15. Cauwe B., Van den Steen P. E., Opdenakker G. The biochemical, biological, and pathological kaleidoscope of cell surface substrates processed by matrix metalloproteinases. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2007; 42(3): 113–85.
16. Chen H. Y., Wan L., Chung Y. W., Chen W. C., Tsai F. J., Tsai C. H. Estrogen receptor beta gene haplotype is associated with pelvic organ prolapse. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008; 138(1): 105–9. 

### Библиографическая ссылка:

Кан Н. Е., Тютюнник В. Л., Ломова Н. А., Донников А. Е., Долгушина Н. В. Роль молекулярно-генетических факторов в формировании рубца матки после кесарева сечения // Доктор.Ру. 2017. № 3 (132). С. 16–19.

### Citation format for this article:

Kan N. Ye., Tyutyunnik V. L., Lomova N. A., Donnikov A. Ye., Dolgushina N. V. The Role of Molecular Genetic Factors in the Development of Uterine Scarring after Cesarean Section. *Doctor.Ru.* 2017; 3(132): 16–19.



# Применение стволовых клеток для улучшения репаративных свойств рубца миометрия

О. Г. Пекарев<sup>1</sup>, И. В. Майборodin<sup>2</sup>, Е. О. Пекарева<sup>3</sup>, И. М. Поздняков<sup>3</sup>, Е. С. Брега<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва

<sup>2</sup> Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск

<sup>3</sup> Новосибирский городской перинатальный центр

**Цель исследования:** изучить изменения тканей матки и рубца на ней у крыс и установить вероятность самопроизвольных родов после лигирования маточных рогов с последующим введением в эти участки мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК), чтобы доказать принципиальную возможность улучшения репарации рубца и снижения частоты кесарева сечения у пациенток с оперированной маткой.

**Материалы и методы.** Определяли возможность наступления беременности и родов при наличии рубца миометрия у 26 лабораторных крыс инбредной линии Wag, а также изучали изменения тканей после использования ММСК с трансфицированным геном *GFP* при моделировании гидрометры. Группой контроля стали 46 крыс с перевязанными маточными рогами после инъекций соответствующего объема культуральной среды без использования ММСК и интактные животные.

**Результаты.** После инъекции в рубец матки ММСК в нем возрастает число сосудов, образованных *de novo* с участием введенных клеток. Из ММСК были построены целиком сосудистые стенки или их отдельные элементы. После применения ММСК животные начинали рожать на 2 эстральных цикла раньше, доля родивших крыс в этой группе была выше (30,8% против 15,2%), у них было больше как общее количество потомства ( $3,13 \pm 2,23$  против  $1,92 \pm 1,12$ ), так и максимальное число крысят (7 против 4), по сравнению с животными, у которых не применяли клеточные технологии. Летальность крыс после использования ММСК была меньше: погибли 2 (7,69%) крысы, тогда как в контроле — 6 (13,04%).

**Заключение.** После введения ММСК появляется четкая тенденция к ускорению репаративных процессов в матке крыс при ее рубцовом изменении.

**Ключевые слова:** рубец матки, гидрометра, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки костномозгового происхождения, ангиогенез.



## Using Stem Cells to Improve Myometrial Scar Repair

O. G. Pekarev<sup>1</sup>, I. V. Maiborodin<sup>2</sup>, Ye. O. Pekareva<sup>3</sup>, I. M. Pozdnyakov<sup>3</sup>, Ye. S. Brega<sup>1</sup>

<sup>1</sup> V. I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

<sup>2</sup> Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

<sup>3</sup> Novosibirsk City Perinatal Center

**Study Objective:** To study changes in uterine tissue and uterine scars in rats and assess the chances of spontaneous labor after uterine horn ligation followed by injection of multipotent mesenchymal stromal cells (MMSC) into these areas, in order to demonstrate the theoretical possibility of improving uterine scar repair and reducing the frequency of cesarean section in patients who have undergone uterine surgery.

**Materials and Methods:** This study was designed to assess the chances of becoming pregnant and delivering offspring in 26 inbred Wag laboratory rats with a myometrial scar. Another part involved the examination of tissues after the use of MMSC transfected with the *GFP* gene in modeling of hydrometra. The control group was 46 rats who had undergone uterine horn ligation followed by injections of the same volume of culture medium without MMSC, and intact animals.

**Study Results:** After injection of MMSC into a myometrial scar, vessel formation occurs *de novo* with the participation of the injected cells, resulting in an increased number of new vessels. Entire vascular walls, or elements thereof, were formed from MMSC. After an MMSC injection, deliveries occurred two estrus cycles earlier. Compared with the group of animals who were not treated using cell technologies, the percentage of female rats in the MMSC group who delivered offspring was higher (30.8% vs. 15.2%), as were the total and maximum numbers of pups ( $3.13 \pm 2.23$  vs.  $1.92 \pm 1.12$  and 7 vs. 4, respectively). The number of deaths among rats treated with MMSC was lower: two cases (7.69%) versus six cases (13.04%) in the control group.

**Conclusion:** In rats with uterine scars, use of MMSC is associated with a clear trend towards more rapid repair of uterine tissue.

**Keywords:** uterine scar, hydrometra, bone-marrow multipotent mesenchymal stromal cells, angiogenesis.

Актуальность изучения репарации рубца на матке определяется продолжающимся ростом частоты кесарева сечения в России. За 10 лет распространенность абдоминального родоразрешения увеличилась в 2,1 раза — с 250 700 операций в 2005 г. до 521 300 в 2015 г. На XXI Всемирном конгрессе International Federation of Gynecology and Obstetrics (2015) особое внимание было уделено

первичной профилактике кесарева сечения, поскольку предлежание плаценты после него встречается в 15 раз чаще, чем после самопроизвольных родов. При этом риск вставания плаценты возрастает в 16,7 раза, а риск гистерэктомии — более чем в 70 раз.

В последние годы в структуре показаний к операции кесарева сечения рубец на матке занимает лидирующие позиции.

Брега Евгений Сергеевич — к. м. н., врач родильного отделения ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: e\_brega@oragina4.ru

Майборodin Игорь Валентинович — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории стволовой клетки ФГБУН ИХБФМ СО РАН. 630090, г. Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, д. 8. E-mail: itai@mail.ru

Пекарев Олег Григорьевич — д. м. н., профессор, заместитель главного врача ФГБУ ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: o\_pekarev@oragina4.ru

Пекарева Евгения Олеговна — к. м. н., врач ультразвуковой диагностики ГБУЗ НСО НГПЦ. 630089, г. Новосибирск, ул. Адриена Лежена, д. 32. E-mail: e\_pekareva@mail.ru

Поздняков Иван Михайлович — д. м. н., профессор, главный врач ГБУЗ НСО НГПЦ. 630089, г. Новосибирск, ул. Адриена Лежена, д. 32. E-mail: rdngpc@ngs.ru



Практически у каждой четвертой пациентки именно рубец на матке является непосредственной причиной повторного абдоминального родоразрешения [1–5]. Выбор тактики ведения беременности, оптимальных сроков и методов родоразрешения у таких пациенток представляет значительные трудности и в каждом конкретном случае должен осуществляться индивидуально. При этом значительный рост частоты кесарева сечения и за рубежом, и в нашей стране уже перестал быть только медицинской проблемой [6–10].

Достижения в оперативной технике и современный шовный материал повысили репарационные возможности рубца и предопределили оптимизацию акушерской тактики у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения и выбор в пользу самопроизвольного родоразрешения. При этом самый действенный путь снижения частоты кесарева сечения — не только его первичная профилактика, но и ведение родов через естественные родовые пути при наличии рубца на матке [11, 12].

Рубец на матке представляет собой плотное образование, состоящее из гиалинизированной, богатой коллагеновыми волокнами соединительной ткани, возникающее в результате

регенерации при нарушении ее целостности. Заживление рассеченной стенки матки может происходить путем как реституции (полноценная регенерация), так и субституции (неполноценная регенерация). При полноценной регенерации заживление раны происходит благодаря гладкомышечным клеткам, при субституции — пучкам грубой волокнистой соединительной ткани, нередко гиалинизированной, при таком типе заживления с наибольшей вероятностью возможен разрыв матки во время следующей беременности [3, 12, 13].

Степень полноценности сформированного рубца является одной из основополагающих проблем следующей беременности и успешного ее завершения. В настоящее время оценка состояния рубца на матке после кесарева сечения остается важной задачей в акушерстве [1, 3]. Гистологические исследования иссеченных рубцов, проведенные на базе Новосибирского городского перинатального центра, показали, что при экстренном родоразрешении характерны массивные кровоизлияния в миометрии [4, 12]. В тканях матки и рубцах была отмечена выраженная диффузная и очаговая лейкоцитарная инфильтрация со склерозом сосудистой стенки (рис. 1–3). При плановой операции в рубцах

Рис. 1. Кровоизлияния в миометрии после экстренного родоразрешения. Окраска гематоксилин-эозином, 60-кратное увеличение. Здесь и далее в статье фото авторов

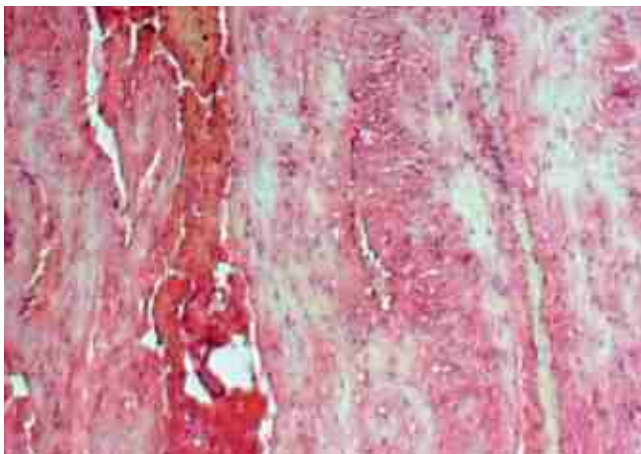


Рис. 2. Лейкоцитарные инфильтраты в миометрии после экстренного родоразрешения. Окраска гематоксилин-эозином, 60-кратное увеличение

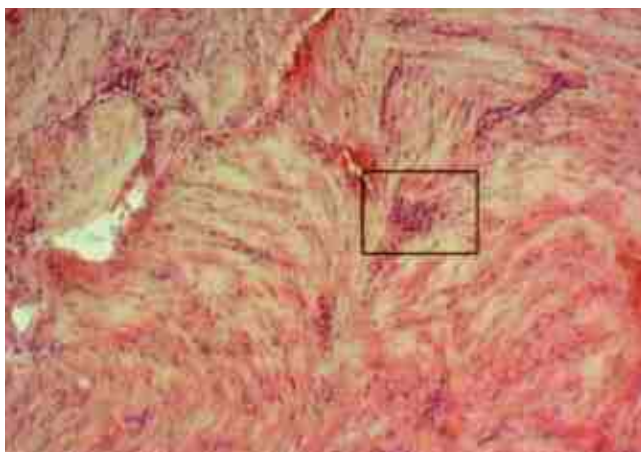


Рис. 3. Склероз стенок кровеносных сосудов в рубце матки при экстренном кесаревом сечении. Окраска гематоксилин-эозином, 60-кратное увеличение

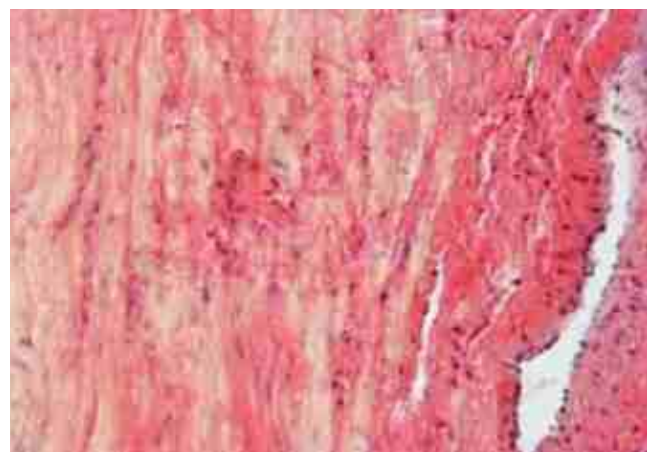
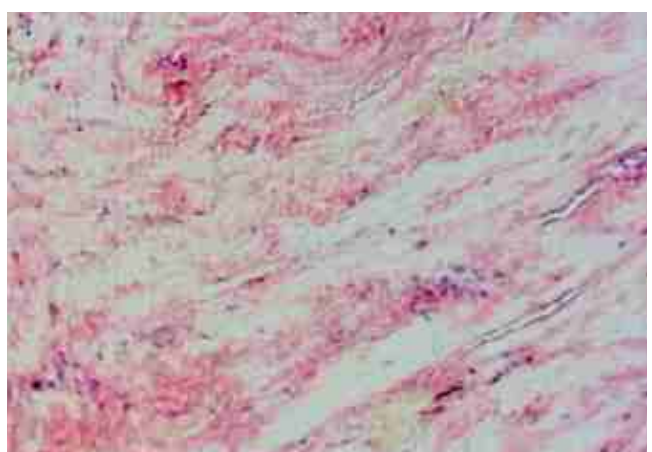


Рис. 4. Рубец на матке во время плановой операции. Отсутствие кровоизлияний и умеренная лейкоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилин-эозином, 60-кратное увеличение





отсутствовали кровоизлияния, а лейкоцитарная инфильтрация была умеренной (рис. 4).

Только на основании морфологического исследования рубца, подтверждающего отсутствие кровоизлияний и лейкоцитарной инфильтрации, делают заключение о возможности ведения родов через естественные родовые пути после предшествующего кесарева сечения, выполненного в плановом порядке. При этом проведенные исследования показали принципиальную возможность ведения самопроизвольных родов у пациенток с рубцом на матке вне зависимости от шовного материала, однако у 40% беременных после предыдущего оперативного родоразрешения формировался неполноценный рубец из-за использования неадекватного шовного материала [4, 12].

**Цель исследования:** изучить изменения тканей матки и рубца на ней у крыс и установить вероятность самопроизвольных родов после лигирования маточных рогов с последующим введением в эти участки мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК), чтобы доказать принципиальную возможность улучшения репарации рубца и снижения частоты кесарева сечения у пациенток с оперированной маткой.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2009 г. на базе вивария лаборатории стволовой клетки ФГБУН ИХБФМ СО РАН проводится серия экспериментальных работ с лабораторными крысами, в ходе которых изучены изменения рубца на матке у лабораторных животных после наложения лигатур на маточные рога (моделирование гидрометры) и применения ММСК с трансфицированным геном *GFP*.

В качестве модели были использованы самки крыс инбредной линии Wag весом 180–200 г в возрасте 6 месяцев. Все манипуляции с животными осуществляли под общим ингаляционным эфирным наркозом в условиях чистой операционной с соблюдением правил проведения работ с использованием экспериментальных животных (Приказ Министерства высшего и среднего специального образования СССР № 742 от 13 ноября 1984 г.) [14–16].

В асептических условиях проводили нижнесрединную лапаротомию. Маточные рога выводили в рану и тщательно обкладывали стерильными салфетками. Под конец каждого рога вблизи тела матки подводили кетгутовую лигатуру и перевязывали оба рога в указанном отделе. Брюшную полость ушивали наглухо послойно [13, 16, 17].

Контролем выступали крысы с перевязанными маточными рогами после инъекций соответствующего объема культуральной среды без использования ММСК и интактные животные.

Сразу по истечении 3 недель к самкам крыс после удаления лигатур с рогов матки с последующим применением ММСК ( $n = 26$ ) или без него ( $n = 46$ ) подсаживали самцов. Регистрировали дату родов и количество новорожденных крысят. В связи с тем, что беременность у этого вида животных длится 22 дня [2, 9, 12], наблюдение вели в течение 10 недель после подсаживания самцов (3 срока наступления и завершения беременности).

ММСК выделяли, вымывая костный мозг из эпифизов бедренных костей у крыс-самцов линии Wag. Полученную суспензию клеток помещали в пластиковые флаконы (Nunk, Дания), через 48 часов после эксплантации костного мозга неприкрепившиеся клетки сливали. Прикрепившиеся клетки культивировали в среде  $\alpha$ -MEM с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Biolog, Россия) при

37 °C в CO<sub>2</sub>-инкубаторе с 5% CO<sub>2</sub> в условиях насыщенной влажности. Смену среды производили каждые три дня. При субкультивировании монослойную культуру рассевали в плотности 1000–5000 клеток/см<sup>2</sup> (в зависимости от ростовых свойств используемой эмбриональной сыворотки), использовали стандартные растворы Версена и трипсина [17–19]. И первый, и второй пассаж ММСК трансфицировали ДНК плазмиды pEGFP-N1 (Clontech Laboratories Inc., США), содержащей ген зеленого флуоресцентного белка GFP [20].

Через 4 часа после трансфекции данные клетки разводили нетрансфицированными клетками в соотношении 1:2,5 соответственно, и по 100 мкл смеси, содержащей 106 клеток в 1 мл, при релапаротомии и после удаления нелизированных остатков шовного материала вводили в область сформированного рубца через 2 месяца после перевязки обоих маточных рогов [21].

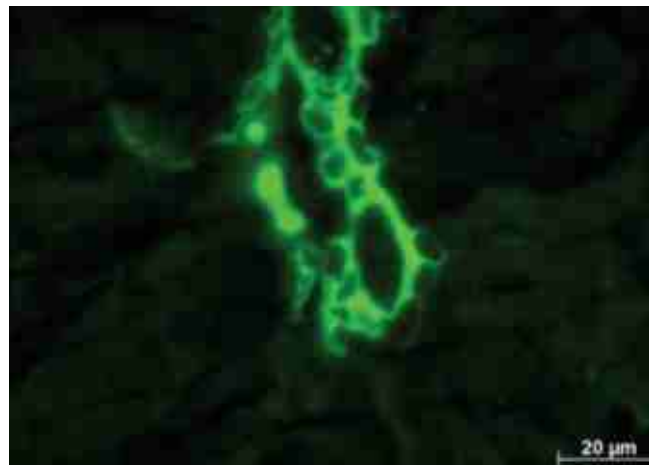
Фрагменты маточного рога с рубцом, удаленные через 4 суток, 1, 2 и 3 недели после введения ММСК, фиксировали в 4%-ном растворе параформальдегида на фосфатном буфере (pH = 7,4) не менее 24 часов, обезвоживали в градиенте этанола возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в гистопласт. Неокрашенные срезы толщиной 5–7 мкм изучали на световом микроскопе AxioImager M1 при увеличении до 1500 раз в режиме люминесценции с фильтром Alexa 488.

Статистическую обработку результатов проводили на прикладной статистической программе MS Excel 7.0 (Microsoft, США). Достоверность различий определяли на основании критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Через 4 суток после удаления лигатуры с перевязанных рогов матки и введения ММСК в рубце миометрия, тканях вокруг и в миометрии в ходе микроскопии были найдены единичные небольшие сосуды, полностью построенные из светящихся

Рис. 5. Спустя 4 суток после введения мезенхимальных стромальных клеток с трансфицированным геном *GFP* в рубце рога матки присутствуют кольцевые структуры, напоминающие сосуды. Их стенки состоят из крупных клеток, где на фоне ярко светящейся цитоплазмы заметно более темное ядро. Флуоресцирующие клеточные элементы расположены не только внутри сосуда, но и снаружи. Неокрашенный срез в отраженном ультрафиолетовом свете с фильтром Alexa 488



клеток. Несколько реже клетки со свечением формировали только часть сосудистой стенки (рис. 5).

Таким образом, уже к 4-м суткам после инъекции в рубец миометрия ММСК собираются в группы и формируют кольцевые структуры, сходные с молодыми сосудами: тонкие однослойные стенки и очень широкий, практически круглый просвет. Скорее всего, такие сосуды образуются в тканях *de novo* и только потом включаются в микроциркуляторное русло.

Спустя неделю после введения ММСК в рубец и тканях рядом с ним присутствовало множество мелких кровеносных сосудов, все оболочки которых были построены из светящихся клеток. В группе кровеносных сосудов светятся хорошо очерченные эндотелиальная выстилка и наружная оболочка. В просвете сосудов расположены эритроциты, то есть сосуды были функциональны (рис. 6).

Через 2 недели после использования ММСК было обнаружено множество сосудов различного диаметра с флуоресцирующими клеточными элементами и структурами в сосудистой стенке. Из светящихся клеток были построены целиком сосудистые стенки или их отдельные элементы. Большинство сосудов содержали разный объем форменных элементов крови, что свидетельствует об их полноценности и активном функционировании (рис. 7).

Максимальное количество сосудов со светящимися стенками сформировалось к 3-й неделе после введения ММСК. Такие сосуды присутствовали в рубце, окружающей клетчатке и в тканях матки. Однако интенсивность флуоресценции заметно уменьшилась, что свидетельствует о снижении интенсивности свечения и эндотелия, и адвентиция (рис. 8).

В то же время сосуды, которые сначала были построены полностью или частично из введенных ММСК, а затем из собственных клеток организма, остаются в тканях матки.

Таким образом, улучшается кровоснабжение атрофичных и склерозированных тканей рубца и создается возможность для его реорганизации. В литературе уже было отмечено, что в результате улучшения микроциркуляции в рубце может произойти омоложение коллагеновых и эластиновых

волокон с появлением более тонких структур и упорядочиванием их расположения [14, 18].

На основании этого сделан вывод, что стволовые клетки, введенные в рубец на матке, формируют кровеносные сосуды за счет их дифференцировки в клетки сосудистых оболочек. Экспрессия гена *GFP* не только в эндотелии сосудов,

Рис. 7. В рубце маточного рога на 2-й неделе после использования мезенхимальных стромальных клеток с трансфицированным геном *GFP* содержатся крупные сосуды артериального типа. Они имеют ярко флуоресцирующие эндотелиальную и адвентициальную оболочки. Большинство сосудов содержат форменные элементы крови с аутофлуоресценцией. Неокрашенный срез в отраженном ультрафиолетовом свете с фильтром Alexa 488

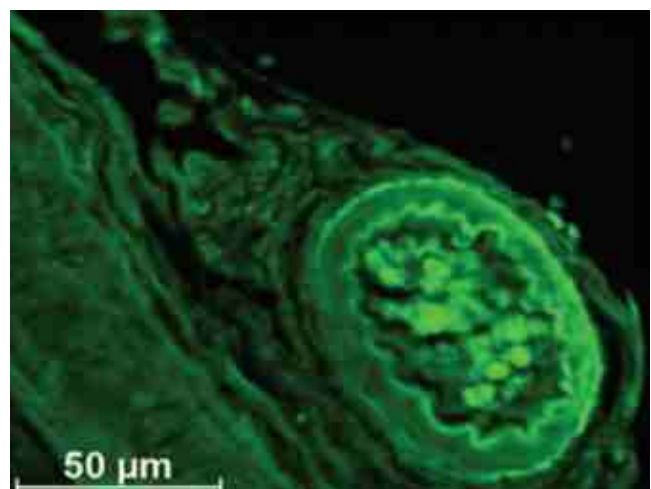


Рис. 8. На 3-й неделе после инъекции мезенхимальных стромальных клеток с трансфицированным геном *GFP* в рубце рога матки отмечено свечение всех оболочек склерозированных сосудов. Их стенка — негетерогенная; на фоне яркого свечения внутренней и наружной оболочек флуоресцируют, но менее интенсивно, остальные структуры. Неокрашенный срез в отраженном ультрафиолетовом свете с фильтром Alexa 488

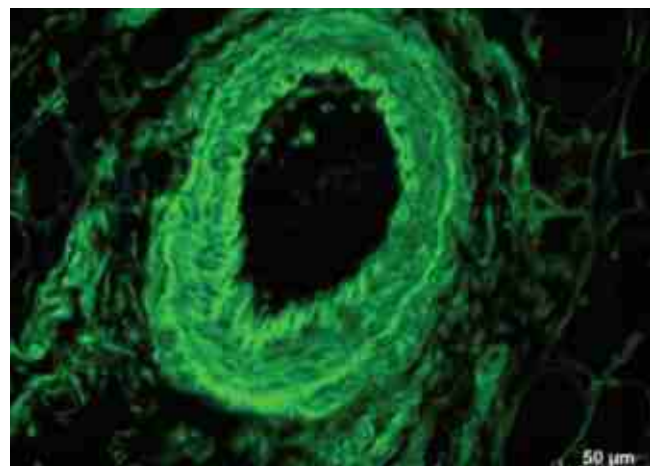


Рис. 6. Через неделю после применения мезенхимальных стромальных клеток с трансфицированным геном *GFP* в рубце матки расположено множество мелких кровеносных сосудов, все оболочки которых построены из светящихся клеток. В этих клетках на фоне ярко флуоресцирующей цитоплазмы видно более темное ядро. Неокрашенный срез в отраженном ультрафиолетовом свете с фильтром Alexa 488

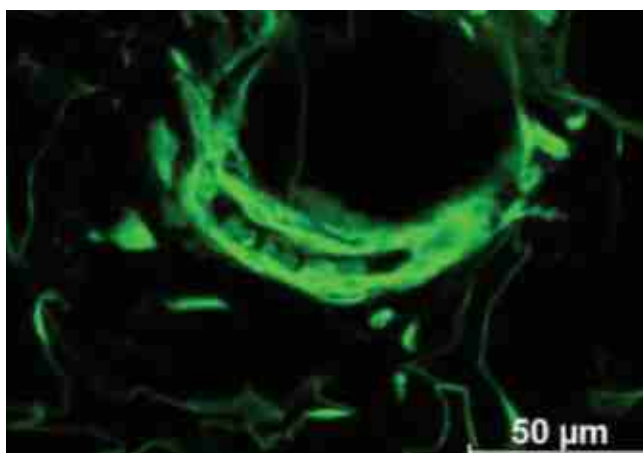
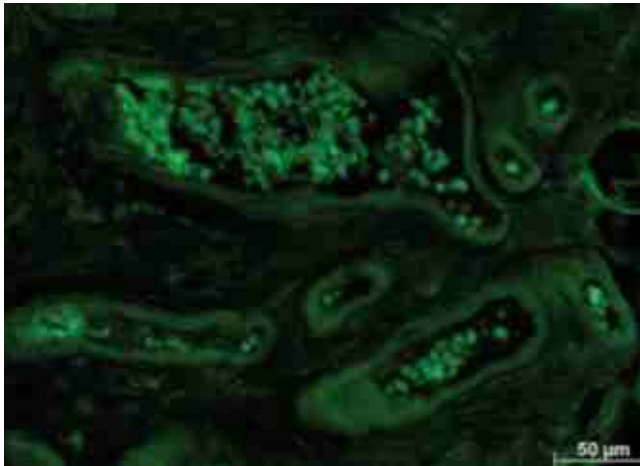


Рис. 9. Рубец маточного рога контрольного животного спустя 2 недели после удаления лигатуры. Специфически светящиеся объекты в стенке сосудов отсутствуют, флуоресцируют только эритроциты. Неокрашенный срез в отраженном ультрафиолетовом свете с фильтром Alexa 488



но и в их адвентиции указывает на дифференцирование введенных ММСК как в эндотелиальном, так и в перичитарном направлениях. Было сделано заключение, что после введения в рубец ММСК они формируют кровеносные сосуды за счет дифференцировки в эндотелиоциты и перициты [17, 22].

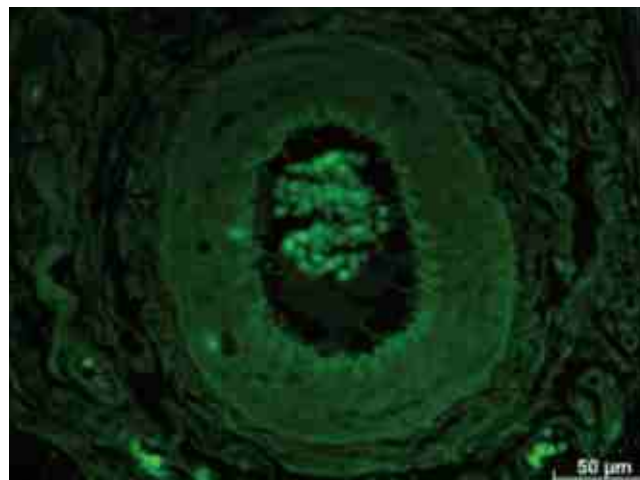
Что касается группы контроля и интактных животных, то были получены следующие результаты. В контроле на всех сроках эксперимента (у животных с гидрометрой без применения ММСК) и у интактных крыс в тканях матки и рубца было отмечено свечение только эритроцитов в многочисленных сосудах (рис. 9, 10).

После инъекций ММСК родили 8 из 26 (30,8%) животных, в контрольной группе без применения клеточных технологий — 7 из 46 (15,2%).

Животные после применения ММСК начали рожать на 7 дней раньше крыс, у которых клеточные технологии не использовали. С учетом длительности эстрального цикла у крыс в 4 дня [23] можно заключить, что у этих животных беременность наступает (восстанавливается проходимость маточных рогов) после введения ММСК на 7 дней, или 2 эстральных цикла, раньше, чем у таких же крыс без введения клеток.

Количество крысят после применения ММСК составило в среднем  $3,13 \pm 2,23$ , максимально 7 новорожденных,

Рис. 10. У интактной крысы в роге матки флуоресцирующих объектов, кроме эритроцитов, нет. Неокрашенный срез в отраженном ультрафиолетовом свете с фильтром Alexa 488



тогда как без использования клеточных технологий средняя численность потомства была равна  $1,92 \pm 1,12$ , а максимальное число крысят — 4. Возможно, что в результате использования ММСК и более быстрой регенерации структуры маточных рогов более эффективно восстанавливается проходимость обоих рогов.

В группе с применением ММСК за время наблюдения в течение 10 недель с момента подсаживания самцов погибли 2 из 26 (7,69%) крыс, в группе контроля — 6 из 46 (13,04%), но различие оказалось недостоверным.

Меньшая летальность животных после введения ММСК является хорошим результатом и указывает как на более быстрое восстановление просвета рога матки, так и на большую прочность оставшихся рубцовых тканей, способных выдержать полноценную родовую деятельность.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

После инъекции в рубец матки лабораторных крыс мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) с трансфицированным геном *GFP* в нем возрастает число сосудов, образованных *de novo* с участием введенных клеток. Из светящихся ММСК были построены целиком сосудистые стенки или их отдельные элементы. Такие сосуды присутствовали в рубце, окружающей клетчатке и в тканях матки. Таким образом, экспериментальное применение клеточных технологий продемонстрировало улучшение репарации рубца.


## ЛИТЕРАТУРА

1. Кан Н. Е., Тютюнник В. Л., Кесова М. И., Балушкина А. А. Выбор способа родоразрешения после операции кесарева сечения. *Акушерство и гинекология*. 2014; 6: 20–6. [Kan N. E., Tyutyunnik V. L., Kesova M. I., Balushkina A. A. *Выбор sposoba rodorazresheniya posle operatsii kesareva secheniya*. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 6: 20–6. (in Russian)]
2. Серова В. Н., Сухих Г. Т., ред. *Клинические рекомендации*. *Акушерство и гинекология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 1024 с. [Serova V. N., Sukhikh G. T., red. *Klinicheskie rekomendatsii*. *Akusherstvo i ginekologiya*. М.: GEO-TAR-Media; 2014. 1024 s. (in Russian)]
3. Краснополский В. И., Логутова Л. С., Буянова С. Н. Несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения: причины формирования и лечебная тактика. *Акушерство и гинекология*. 2013; 12: 28–33. [Krasnopol'skii V. I., Logutova L. S.,

Buyanova S. N. *Nesostoyatel'nyi rubets na matke posle kesareva secheniya: prichiny formirovaniya i lechebnaya taktika*. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 12: 28–33. (in Russian)]

4. Пекарев О. Г., Поздняков И. М., Майборodin И. В., Пекарева Е. О. Прогноз и перспективы самопроизвольного родоразрешения у женщин с рубцом на матке после операции кесарева сечения. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2015; 2: 21–8. [Pekarev O. G., Pozdnyakov I. M., Maiborodin I. V., Pekareva E. O. *Prognoz i perspektivy samoproizvol'nogo rodorazresheniya u zhenshchin s rubtsom na matke posle operatsii kesareva secheniya*. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2015; 2: 21–8. (in Russian)]
5. Приходько А. М., Баяв О. Р., Луньков С. С., Еремина О. В., Гус А. И. Возможности методов оценки состояния стенки матки после операции кесарева сечения. *Акушерство и гинекология*. 2013;



- 10: 12–16. [Priklad'ko A. M., Baev O. R., Lun'kov S. S., Eremina O. V., Gus A. I. Vozmozhnosti metodov otsenki sostoyaniya stenki matki posle operatsii kesareva secheniya. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 10: 12–16. (in Russian)]
6. Савельева Г. М., Караганова Е. Я., Курцер М. А., Кутакова Ю. Ю., Панина О. Б., Трофимова О. А. Кесарево сечение в современном акушерстве. *Акушерство и гинекология*. 2007; 2: 3–8. [Savel'eva G. M., Karaganova E. Ya., Kurtser M. A., Kutakova Yu. Yu., Panina O. B., Trofi-mova O. A. Kesarevo sechenie v sovremennom akusherstve. *Akusherstvo i gi-nekologiya*. 2007; 2: 3–8. (in Russian)]
7. Стрижаков А. Н., Тимохина Т. Ф., Белоусова В. С. Возможно ли снизить частоту кесарева сечения? *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2013; 12(3): 5–11. [Strizhakov A. N., Timokhina T. F., Belousova V. S. Vozmozhno li snizit' chastotu kesareva secheniya? *Vopr. gi-nekologii, akusherstva i perinatologii*. 2013; 12(3): 5–11. (in Russian)]
8. Сухих Г. Т., Донников А. Е., Кесова М. И., Кан Н. Е., Амирасланов Э. Ю., Климанцев И. В. и др. Оценка состояния рубца матки с помощью математического моделирования на основании клинических и молекулярно-генетических предикторов. *Акушерство и гинекология*. 2013; 1: 33–9. [Sukhikh G. T., Donnikov A. E., Kesova M. I., Kan N. E., Amiraslanov E. Yu., Klimantsev I. V. i dr. Otsenka sostoyaniya rubtsa matki s pomoshch'yu matematicheskogo modelirovaniya na osnovanii klinicheskikh i molekulyarno-geneticheskikh prediktorov. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 1: 33–9. (in Russian)]
9. Dodd J. M., Crowther C. A., Huertas E., Guise J. M., Horey D. Planned elective repeat caesarean section versus planned vaginal birth for women with a previous caesarean birth. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 12: CD004224.
10. Guise J. M., Denman M. A., Emeis C. Vaginal birth after cesarean: new in-sights on maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol.* 2010; 115(6): 1267–78.
11. Khunpradit S., Tavender E., Lumbiganon P., Laopaiboon M., Wasiak J., Gruen R. L. Non-clinical interventions for reducing unnecessary caesarean section. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 6: CD005528.
12. Pekarev O. G., Pekareva E. O. Primary prevention of cesarean section in women with a uterine scar after myomectomy. *Giorn. It. Ost. Gin.* 2015; 36(6): 549.
13. Западнюк И. П., Западнюк В. И., Захария Е. А., Западнюк Б. В. Лабораторные животные. Киев: Віща школа; 1983. 383 с. [Zapadnyuk I. P., Zapadnyuk V. I., Zakhariya E. A., Zapadnyuk B. V. *Laboratorynye zhivotnye*. Kiev: Vishcha shkola; 1983. 383 s. (in Russian)]
14. Бабичев В. Н., Игнатков В. Я. Роль эстрогенчувствительных нейронов аркуатной области гипоталамуса в механизме освобождения лютеинизирующего гормона. *Пробл. эндокринологии*. 1978; 24(2): 53–9. [Babichev V. N., Ignatkov V. Ya. Rol' estrogenchuvstvitel'nykh neuronov arkuatnoi oblasti gipotalamusa v mekhanizme osvobodzheniya lyuteiniziruyushchego gormona. *Probl. endokrinologii*. 1978; 24(2): 53–9. (in Russian)]
15. Лейн-Петтер У. Обеспечение научных исследований лабораторными животными. М.: Медицина; 1964. 194 с. [Lein-Petter U. *Obespechenie nauchnykh issledovaniy laboratornymi zhi-votnymi*. M.: Meditsina; 1964. 194 s. (in Russian)]
16. Сахаров П. П., Метелкин А. И., Гудкова Е. И. Лабораторные животные. М.: Медгиз; 1952. 316 с. [Sakharov P. P., Metelkin A. I., Gudkova E. I. *Labo-ratornye zhivotnye*. M.: Medgiz; 1952. 316 s. (in Russian)]
17. Майбородин И. В., Оноприенко Н. В., Пекарев О. Г., Чистикин Г. А., Матвеева В. А. Самопроизвольные роды после применения мезенхимальных стромальных клеток для коррекции гидрометры в эксперименте. *Молекулярная медицина*. 2015; 6: 42–7. [Maiborodin I. V., Onoprienko N. V., Pekarev O. G., Chistikin G. A., Matveeva V. A. Samopro-izvol'nye rody posle primeneniya mezenkh-imal'nykh stromal'nykh kletok dlya korrektsii gidrometriy v eksperi-mente. *Molekulyarnaya meditsina*. 2015; 6: 42–7. (in Russian)]
18. Satli M. A., Aron C. New data on olfactory control of estral receptivity of fe-male rats. *C. R. Acad. Sci. Hebd. Seances Acad. Sci. D.* 1976; 282(9): 875–7.
19. Watson J. Suppressing autofluorescence of erythrocytes. *Biotech. Histochem.* 2011; 86(3): 207.
20. Tsuji T, Sawabe M. Elastic fibers in striae distensae. *J Cutan Pathol.* 1988; 15(4): 215–22.
21. Майбородин И. В., Якимова Н. В., Матвеева В. А., Пекарев О. Г., Майбородина Е. И., Пекарева Е. О. и др. Ангиогенез как результат введения мезенхимальных стволовых клеток в рубец матки крыс. *Молекулярная медицина*. 2011; 4: 28–35. [Maiborodin I. V., Yakimova N. V., Matveeva V. A., Pekarev O. G., Maiborodina E. I., Pekareva E. O. i dr. Angiogenez kak rezul'tat vvedeniya mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok v rubets matki krys. *Molekulyarnaya meditsina*. 2011; 4: 28–35. (in Russian)]
22. Майбородин И. В., Шевела А. И., Бабко А. Н., Морозов В. В., Загоруйко Т. Ю., Матвеева В. А. Морфологические результаты применения клеточных технологий для коррекции линейной атрофии кожи. *Рос. журн. кожных и венерических болезней*. 2010; 1: 57–62. [Maiborodin I. V., Shevela A. I., Babko A. N., Morozov V. V., Zagoruiko T. Yu., Matveeva V. A. Morfologicheskie rezul'taty primeneniya kletochnykh tekhnologii dlya korrektsii linei-noi atrofiy kozhi. *Ros. zhurn. kozhnykh i venericheskikh boleznei*. 2010; 1: 57–62. (in Russian)]
23. Mora O. A., Sanchez-Criado J. E., Guisado S. Role of the vomeronasal organ on the estral cycle reduction by pheromones in the rat. *Rev. Esp. Fisiol.* 1985; 41(3): 305–10. 

## Библиографическая ссылка:

Пекарев О. Г., Майбородин И. В., Пекарева Е. О., Поздняков И. М., Брега Е. С. Применение стволовых клеток для улучшения репаративных свойств рубца миометрия // Доктор.Ру. 2017. № 3 (132). С. 20–25.

## Citation format for this article:

Pekarev O. G., Maiborodin I. V., Pekareva Ye. O., Pozdnyakov I. M., Brega Ye. S. Using Stem Cells to Improve Myometrial Scar Repair. *Doctor.Ru*. 2017; 3(132): 20–25.





# Редкие комбинации врожденных пороков развития легких у новорожденных: диагностика и хирургическое лечение

Е. И. Дорофеева<sup>1</sup>, Ю. Л. Подуровская<sup>1</sup>, В. В. Зубков<sup>1</sup>, М. И. Пыков<sup>2</sup>, Е. А. Филиппова<sup>1</sup>, Е. А. Кулабухова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва

**Цель работы:** провести анализ собственного опыта наблюдения и лечения пациентов с врожденными пороками развития легочной ткани, определить частоту сочетанных (в пределах дыхательной системы) и комбинированных (затрагивающих разные системы органов) пороков, обосновать диагностическую и хирургическую тактику.

**Материалы и методы.** Авторы наблюдали 113 новорожденных с пороками развития легких — бронхолегочной секвестрацией (БЛС) и кистозно-аденоматозной мальформацией легкого (КАМЛ). После рождения они были госпитализированы, им проводили общеклинические, инструментальные и лабораторные исследования, обзорную рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование, а также магнитно-резонансную (МРТ) или компьютерную (КТ) томографию, в одном случае прибегли к комбинации визуализационных методов.

**Результаты.** У 13 (11,7%) детей из 113 выявлены редкие сочетания пороков. В 3 (2,7%) случаях диагноз комбинации пороков установлен на этапе пренатальной диагностики: у одного ребенка сочетание БЛС с врожденной диафрагмальной грыжей (ВДГ), у второго — БЛС с кистозным удвоением желудка, у третьего — КАМЛ с врожденным пороком сердца. В остальных наблюдениях на дородовом этапе обнаружены признаки пороков развития легочной ткани. При дальнейшем обследовании (КТ и МРТ) найдены сочетания и комбинации пороков развития: КАМЛ и БЛС — 5, КАМЛ и пороков пальцев кисти — 2; по одному случаю — КАМЛ двух долей легкого, КАМЛ и врожденный порок сердца, КАМЛ и кистозное удвоение желудка. 3 ребенка с ВДГ не обследованы дополнительно из-за тяжести состояния. Хирургическое вмешательство выполнено у всех 13 пациентов, 10 операций — торакоскопическим доступом. Послеоперационный период протекал гладко, рост и развитие детей в отдаленные сроки не страдают.

**Заключение.** Применение современных диагностических методов позволяет определить характер и локализацию комбинированных и сочетанных пороков легкого, а видеоторакоскопический доступ является эффективным и малоинвазивным методом хирургического лечения.

**Ключевые слова:** новорожденные, пороки развития легких, бронхолегочная секвестрация, кистозно-аденоматозная мальформация легкого, хирургическое лечение.



# Rare Combinations of Congenital Lung Malformations in Newborns: Diagnosis and Surgical Treatment

Ye. I. Dorofeyeva<sup>1</sup>, Yu. L. Podurovskaya<sup>1</sup>, V. V. Zubkov<sup>1</sup>, M. I. Pykov<sup>2</sup>, Ye. A. Filippova<sup>1</sup>, Ye. A. Kulabukhova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> V. I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

**Objective of the Paper:** To analyze the authors' own experience of observing and treating patients with congenital lung malformations; to determine the frequency of associated (several anomalies within the respiratory system) and combined (several anomalies in different systems) congenital malformations; and to establish the grounds for diagnostic and surgical strategies.

**Materials and Methods:** The authors observed 113 newborns with congenital lung malformations—bronchopulmonary sequestration (BPS) and congenital cystic adenomatoid malformation (CCAM). They were hospitalized after birth and underwent basic clinical, instrumental, and laboratory examinations, plain chest X-ray, ultrasound examination, and magnetic resonance imaging (MRI) or computed tomography (CT). In one case a combination of imaging techniques was used.

**Study Results:** In 13 (11.7%) of the babies, rare combinations of malformations were detected. In three (2.7%) of the cases, combined malformations were detected by prenatal diagnosis: One baby had BPS combined with congenital diaphragmatic hernia (CDH), the second had BPS and a gastric duplication cyst, and the third had CCAM and congenital heart defect. In the other cases, prenatal diagnostic procedures helped to identify a number of signs of lung malformations. Subsequent examinations (CT or MRI) revealed the following associated or combined malformations: CCAM and BPS (five cases); CCAM and finger malformations (two cases); and CCAM affecting two lobes of the lung, CCAM and a heart defect, and CCAM and a gastric duplication cyst (one case of each). Three babies with CDH did not undergo additional examination due to the severity of their condition. All 13 patients were operated on; in 10 cases surgery was performed by thoracoscopy. The postoperative period was uncomplicated, long-term growth and development have not been affected.

**Conclusion:** Modern diagnostic techniques help in determining the nature and location of combined and associated lung malformations. Video-assisted thoracoscopic surgery is an effective and minimally invasive treatment option.

**Keywords:** newborns, congenital lung malformations, bronchopulmonary sequestration, congenital cystic adenomatoid malformation, surgical treatment.

**Б**ронхолегочная секвестрация (БЛС) — врожденный порок развития, при котором патологический участок легочной ткани, частично или полностью отделившийся на ранних стадиях эмбриогенеза, развивается независимо

от основного легкого и снабжается аномальной артерией, отходящей от аорты или ее ветвей. Секвестр не связан с воздухоносными путями и не имеет функционального кровотока. Кровоснабжение секвестра, в отличие от других

Дорофеева Елена Игоревна — к. м. н., детский хирург отделения хирургии новорожденных отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: dorofey\_i@mail.ru

Зубков Виктор Васильевич — д. м. н., заведующий отделом неонатологии и педиатрии ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: victor.zubkov@mail.ru

Кулабухова Елена Александровна — к. м. н., врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики отдела визуальной диагностики ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: tri-elena@yandex.ru

(Окончание на с. 27.)

аномалий развития легких, осуществляется изолированным сосудом, отходящим непосредственно от аорты.

Врожденная кистозно-аденоматозная мальформация легких (КАМЛ) является редким пороком развития легочной ткани. При этой патологии происходит разрастание терминальных бронхиол с образованием кист разного размера, не затрагивающих альвеолы. Вовлеченная в патологический процесс ткань легкого снабжается воздухом из магистральных дыхательных путей через узкие поры Кона, а кровоснабжается из легочной артерии.

Секвестры легочной ткани могут быть связаны с легким (интралобарная секвестрация) и располагаться изолированно от него (экстралобарная секвестрация) в плевральной полости или за ее пределами в забрюшинном пространстве.

Пренатальная диагностика пороков развития легочной ткани возможна уже с 20-й недели внутриутробного развития плода при выявлении в ткани легкого неправильной формы кист различного диаметра либо участков легочной ткани повышенной эхогенности. Ультразвуковая картина обоих пороков очень схожа, однако в ряде случаев доплерографическое исследование кровотока пораженной зоны позволяет обнаружить аномальный питающий сосуд из грудного или брюшного отдела аорты, что является главным дифференциальным признаком БЛС.

БЛС и КАМЛ относятся к редким врожденным аномалиям. Частота их выявления, по данным литературных источников, значительно варьирует — от 1 : 8000 до 1 : 35 000 живорожденных детей [1–4].

Врожденные пороки развития легочной ткани чаще всего бывают изолированными. КАМЛ наблюдается в пределах ткани одной доли легкого. Хромосомные аномалии не встречаются. По данным литературы, частота сочетания БЛС и КАМЛ не более 5%, а комбинации с пороками развития других органов являются исключительной редкостью [1, 3, 4–6]. Лечение врожденных пороков развития легких — преимущественно хирургическое, в современных условиях эндоскопические способы проведения операций предпочтительны для любых возрастных категорий [6].

Сочетание этих пороков, поражение нескольких долей легкого у одного ребенка, а также комбинации с врожденными пороками сердца (ВПС), скелета, врожденной диафрагмальной грыжей (ВДГ) и поражениями других органов встречаются крайне редко, требуют дополнительного диагностического поиска и разработки индивидуальной хирургической тактики.

**Цель работы:** провести анализ собственного опыта наблюдения и лечения пациентов с врожденными пороками развития легочной ткани, определить частоту сочетанных (в пределах дыхательной системы) и комбинированных (затрагивающих разные системы органов) пороков, обосновать диагностическую и хирургическую тактику.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России с января 2006 г. по декабрь 2016 г. наблюдали 113 новорожденных с пороками развития легочной ткани.

Предварительный диагноз порока легкого был установлен на различных сроках внутриутробного развития во всех случаях и подтвержден на пренатальном консилиуме профильных специалистов Центра.

После рождения дети были госпитализированы в отделение хирургии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных, им проводили общеклинические, инструментальные и лабораторные исследования в течение периода ранней адаптации, дополненные обзорной рентгенографией органов грудной клетки и УЗИ плевральных полостей в 1-е сутки жизни.

УЗИ выполняли на аппарате Siemens ACUSON S2000 (Германия — США) с использованием линейных датчиков 7–14 МГц и 18–20 МГц по оригинальной, разработанной специалистами ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» методике, с определением в В-режиме участков уплотнения и нарушения структуры легочной ткани, наличия кист, локализации и размеров патологических очагов, а также с выявлением реактивного выпота в плевральной полости. В режимах цветового доплеровского картирования и импульсно-волновой доплерографии прослеживали наличие аномального кровоснабжения из грудного или брюшного отдела аорты с регистрацией типа кровотока.

Выбор методов дальнейшего обследования был основан на результатах рентгеновского и ультразвукового скрининга и оценке тяжести состояния больного. При подозрении на экстралобарный секвестр легкого методом выбора служила МРТ из-за ее высокой диагностической ценности при оценке мягкотканых образований, во всех остальных случаях предпочтение отдавали КТ для лучшей оценки структуры ткани легкого. В одном особенно сложном для диагностики случае прибегли к комбинации визуализационных методов с целью уточнения характера заболевания.

МРТ проводили на томографе GE Signa 1.5T (США) с использованием режимов T1ВИ и T2ВИ. Сосудистое русло и аномальное кровоснабжение секвестра легкого оценивали с помощью магнитно-резонансной ангиографии с внутривенным болюсным контрастированием разрешенным для применения у новорожденных препаратом гадотеровой кислоты в возрастных дозировках. КТ выполняли на аппарате Toshiba Aquilion Prime (Япония) с программой низкодозового объемного сканирования и контрастированием сосудов препаратом йопромидом по показаниям.

В ряде случаев тяжесть состояния при комбинированных пороках развития не позволила транспортировать ребенка для дополнительного обследования, диагноз был окончательно установлен во время хирургического вмешательства.

Показания к хирургическому лечению и его объем были определены по результатам обследования и с учетом тяжести состояния младенца.

Катамнестическое наблюдение детей осуществляли на базе научно-клинического педиатрического отделения ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» с проведением контрольных УЗИ и обзорной рентгенографии грудной полости 3-кратно в течение первого года жизни.

*Подуровская Юлия Леонидовна — к. м. н., руководитель отделения хирургии новорожденных отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: podurovskaya@yandex.ru*

*Пыков Михаил Иванович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики детского возраста ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. E-mail: pykov@yandex.ru*

*Филиппова Елена Александровна — к. м. н., руководитель отделения ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии отдела визуальной диагностики ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: fla77@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 26.)*

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Среди 113 пациентов с пороками развития легких (БЛС и КАМЛ) у 13 детей (11,7%) — 11 мальчиков и 2 девочек — обнаружены редкие сочетания заболеваний (табл.).

На этапе пренатальной диагностики комбинация врожденного порока развития легочной ткани и других органов выявлена специалистами в 3 (2,7%) наблюдениях: у одного плода — типичные признаки экстралобарной БЛС и левосторонней ВДГ, у второго — округлое жидкостное объемное образование в области дна желудка и крупный секвестр легочной ткани в плевральной полости, у третьего — комбинация признаков КАМЛ и ВПС (атрезии трикуспидального клапана).

Трудности пренатальной диагностики сочетания БЛС и КАМЛ связаны со сходной внутриутробной картиной этих заболеваний, которая зачастую не позволяет дифференцировать их даже при изолированном поражении [3, 7], поэтому на данном этапе еще 6 плодам был установлен диагноз врожденного порока легкого.

В остальных наблюдениях комбинированных пороков основной диагноз ставили по результатам УЗИ на разных сроках гестации: у 2 плодов — аномалии развития легких и у 2 — левосторонняя ВДГ.

После рождения дети были госпитализированы для дальнейшего наблюдения и обследования в отделение хирургии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

Все дети родились доношенными, без признаков интранатальной асфиксии. В случаях пренатально установленного диагноза ВДГ на этапе родильного зала и транспортировки в блок интенсивной терапии пациентам была оказана реанимационная помощь в полном объеме.

Клиническая картина после рождения у младенцев с ВДГ была обусловлена дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью, дети в тяжелом состоянии нуждались в интенсивной терапии в период подготовки к хирургической коррекции. Среди 10 новорожденных с основным диагнозом порока развития легочной ткани признаки дыхательной недостаточности разной степени тяжести и изменения аускультативной картины над очагом (ослабление дыхания, хрипы, крепитация) после рождения отмечены у 6, тогда как в остальных 4 наблюдениях клинических признаков поражения легочной ткани не было, крепитирующие хрипы носили транзиторный характер в первые сутки жизни ребенка, в последующем не выслушивались.

По результатам первичной обзорной рентгенографии органов грудной клетки у 3 пациентов с подозрением на ВДГ диагноз был подтвержден, в 4 наблюдениях признаки врожденного порока развития легкого имели вид участка уплотнения ткани, деформации легочного рисунка и смещения органов средостения в здоровую сторону, в остальных 6 случаях отклонения не выявлены. Полученные результаты соответствуют литературным данным о невысокой информативности обзорной рентгенографии при врожденных пороках развития легких [1, 4–6].

УЗИ плевральной полости позволило обнаружить признаки порока в большинстве случаев (11 из 13). У 2 детей с ВДГ наряду с петлями кишечника, селезенкой и желудком в плевральной полости найдено дополнительное объемное образование смешанной кистозно-солидной структуры, с четкими неровными контурами и тонкой капсулой, с активным кровоснабжением (рис. 1А, Б).

В одном случае подтверждены безвоздушный секвестр легкого больших размеров с аномальным сосудом из грудного отдела аорты в левой плевральной полости и поддиафрагмальная киста с толстой слоистой стенкой и жидкостным анэхогенным содержимым, типичными для дубликационных образований желудка (рис. 2А). У 8 детей выявлены различные изменения легочной ткани в виде деформации субплевральных участков, очагов уплотнения с кистозными включениями различной формы и размеров, содержащими жидкость и газ в разных пропорциях, среди них у 5 дополнительно обнаружили аномальное кровоснабжение патологического участка. У 2 пациентов (одного с ВДГ слева и одного

Таблица

**Частота выявления изолированных и комбинированных врожденных пороков развития у участников исследования (n = 113)**

| Врожденные пороки развития                         | Количество наблюдений |      |
|--|-----------------------|------|
|  | n                     | %    |
| Бронхолегочная секвестрация (БЛС)                  | 46                    | 40,7 |
| Кистозно-аденоматозная мальформация легкого (КАМЛ) | 54                    | 47,6 |
| КАМЛ двух долей легкого                            | 1                     | 0,9  |
| КАМЛ + БЛС (интралобарная)                         | 4                     | 3,6  |
| КАМЛ + БЛС (экстралобарная)                        | 1                     | 0,9  |
| КАМЛ + врожденный порок сердца                     | 1                     | 0,9  |
| КАМЛ + врожденные пороки скелета                   | 2                     | 1,8  |
| БЛС + врожденная диафрагмальная грыжа              | 3                     | 2,7  |
| БЛС + кистозное удвоение желудка                   | 1                     | 0,9  |

Рис. 1. Врожденная диафрагмальная грыжа слева и экстралобарный секвестр легкого.

А — объемное образование плевральной полости (ультразвуковое исследование: В-режим, межреберный доступ, продольное сканирование); Б — активное кровоснабжение образования (цветное доплеровское картирование); В — секвестр легочной ткани в плевральной полости, истинная грыжа левого купола диафрагмы (стрелка) (эндоскоп). Здесь и далее в статье фото авторов





с подозрением на КАМЛ) ультразвуковые признаки порока легкого отсутствовали.

Следует отметить, что, несмотря на значительную эффективность УЗИ в диагностике пороков легочной ткани, ни в одном случае не удалось установить сочетание секвестрации легкого и КАМЛ. Трудности ультразвуковой диагностики связаны со сходной картиной поражения легкого при этих пороках и экранированием зоны интереса воздушной тканью, препятствующей тщательному осмотру. Однако интралобарная БЛС была заподозрена в 5 наблюдениях после выявления аномального питающего секвестрацию сосуда из бассейна аорты.

Первичный осмотр при поступлении в отделение позволил определить пороки развития костей скелета у 2 новорожденных — костную полидактилию I пальца кисти у одного и двустороннюю деформацию плюсневых костей (*metatarsus varus*) у второго. После ультразвукового скрининга в обоих случаях подтверждена комбинация врожденных аномалий уже на этом диагностическом этапе.

Окончательный диагноз у 10 детей был установлен по результатам использования дополнительных методов обследования (МРТ и КТ). Исключение составили 3 пациента с ВДГ, тяжесть состояния которых не позволила осуществить транспортировку, однако дети проходили предоперационную подготовку к осуществлению хирургической коррекции основного заболевания, в таких случаях характер грыжи и наличие сопутствующих заболеваний определяют при интраоперационной ревизии органов грудной и брюшной полостей.

КТ была сделана 8, МРТ — 2 детям, в одном случае прибегли к обоим методам, одному ребенку потребовалось проведение повторного исследования. Всего 10 детям было выполнено 12 исследований: 10 КТ и 2 МРТ. На основании КТ диагноз комбинации интралобарной БЛС и КАМЛ установлен 4 пациентам, диагноз КАМЛ подтвержден в 4 случаях. МРТ у девочки с экстралобарной БЛС и поддиафрагмальной дубликационной кистой желудка позволила визуализировать оба образования (рис. 2Б).

МРТ делали также ребенку с подозрением на экстралобарную БЛС по данным УЗИ, однако у секвестра не было четких границ с нижней долей легкого, он имел характеристики внутрилегочного, что заставило продолжить обследование. По результатам КТ дополнительно выявили сопутствующие

мелкокистозные изменения ткани нижней доли левого легкого и подтвердили комбинацию БЛС и КАМЛ (рис. 3А, Б).

Повторная КТ потребовалась в одном наблюдении при поражении двух долей правого легкого (подробно описано ниже).

Анализ результатов обследования показал высокую информативность МРТ-исследования мягкотканых и жидкостных образований, коими являются кистозные образования различной локализации и секвестры легкого, в то время как поражения воздушной легочной ткани недоступны тщательному осмотру в магнитно-резонансных режимах, в этих случаях диагностическая ценность КТ не вызывает сомнений. Вместе с тем существуют ограничения к применению рентгеновских методов, в первую очередь речь идет о неблагоприятном влиянии лучевой нагрузки на развивающийся организм. Поэтому скрининговое УЗИ органов грудной полости становится важным диагностическим звеном в выборе дальнейшей тактики обследования пациента. При выявлении признаков экстралобарного расположения секвестра легочной ткани, особенно в комбинации с другими жидкостными или мягкоткаными образованиями, для дальнейшей диагностики рекомендуется применять МРТ, при обнаружении связи очага с аэрированной легочной тканью — КТ. В редких случаях нужно выполнение обеих процедур по индивидуальным показаниям.

Показаниями к хирургическому вмешательству при подтверждении врожденного порока легочной ткани являются признаки дыхательной недостаточности. Операции произвели всем 13 детям с сочетанными пороками развития. Объем хирургической помощи определяли индивидуально на основании проведенного обследования, клинической картины заболевания и интраоперационной картины. Девочке с КАМЛ верхней и нижней долей правого легкого хирургическое лечение выполнено в два этапа торакотомным доступом. На первом этапе произведена верхняя лобэктомия после первичного КТ в связи с типичными изменениями ткани и клинической картиной синдрома внутригрудного напряжения и компрессии средней и нижней долей правого легкого. В периоде реконвалесценции на фоне прогрессирующей дыхательной недостаточности по результатам повторной КТ обнаружены характерные для КАМЛ кистозные элементы в ткани нижней доли правого легкого, выполнена нижняя лобэктомия.

Рис. 2. Экстралобарный секвестр легкого и дубликационная киста желудка.

А — объемное безвоздушное образование плевральной полости (стрелка), анэхогенное образование поддиафрагмального пространства (двойная стрелка) (ультразвуковое исследование: В-режим, межреберный доступ, продольное сканирование); Б — объемное безвоздушное образование плевральной полости (стрелка), анэхогенное образование поддиафрагмального пространства (двойная стрелка) (магнитно-резонансное сканирование: T2-режим, сагиттальный срез); В — кистозное образование поддиафрагмального пространства (эндоскоп)

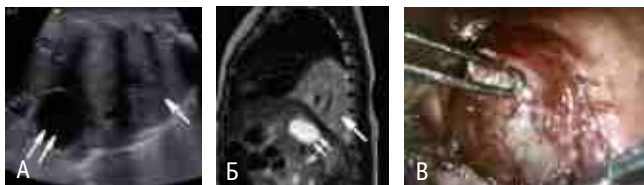


Рис. 3. Кистозно-аденоматозная мальформация и интралобарный секвестр легкого.

А — участок плотной ткани в задних отделах нижней доли левого легкого с неровным нечетким контуром (стрелка) (магнитно-резонансное сканирование: T2-режим, сагиттальный срез); Б — ткань секвестра легкого безвоздушна (стрелка), ткань нижней доли левого легкого деформирована, повышенной воздушности (двойная стрелка) (компьютерная томограмма грудной клетки, аксиальный срез); В — интралобарная секвестрация легкого, аномальный питающий сосуд из грудного отдела аорты (эндоскоп)





В остальных наблюдениях проведено одноэтапное хирургическое лечение комбинации пороков. Пороки развития костей скелета в большинстве своем не подлежат хирургической коррекции в раннем детском возрасте, пациентам с КАМЛ производили лобэктомия порочной доли легкого. При сочетании КАМЛ и интралобарного секвестра легкого делали перевязку аномального сосуда и лобэктомию пораженной доли. В 2 наблюдениях этап перевязки аномального сосуда выполнен эндоскопическим доступом, а лобэктомия — традиционным торакотомным, в других 2 случаях все этапы осуществлены видеоторакоскопически (рис. 3В).

У мальчика с экстралобарным секвестром и КАМЛ нижней доли легкого секвестр был удален, вмешательство же на легком не выполняли в связи с небольшими размерами патологических очагов повышенной воздушности и отсутствием кистозных элементов в их составе, что исключало высокий риск развития осложнений и позволило продолжить консервативное наблюдение за ребенком.

Особого внимания заслуживает сочетание КАМЛ и ВПС. Атрезия трикуспидального клапана — редкий порок «синего» типа, при котором особенности гемодинамики единственного желудочка сердца обуславливают повышенную нагрузку на сосуды малого круга кровообращения. У пациента с атрезией трикуспидального клапана без стеноза легочной артерии наблюдали КАМЛ верхней доли левого легкого больших размеров, плотной, практически безвоздушной структуры, занимающую более 2/3 объема левой плевральной полости. В условиях нарастания сердечной недостаточности с помощью консервативной терапии ребенок был подготовлен к удалению безвоздушного участка легкого, усугублявшего недостаточность кровообращения. Выполнена верхняя лобэктомия торакоскопическим путем, которая позволила улучшить гемодинамику малого круга кровообращения и на фоне консервативной терапии подготовить ребенка к этапной кардиохирургической коррекции порока сердца.

Дубликационная киста желудка у пациента с экстралобарным секвестром легкого удалена одноэтапной операцией дополнительным разрезом диафрагмы и вылушиванием оболочек кисты из стенки желудка (рис. 2В).

Видеоторакоскопическая гофрирующая пластика диафрагмы при истинной диафрагмальной грыже была допол-

нена удалением секвестра легкого в двух наблюдениях (рис. 1В). У одного ребенка с ложной ВДГ секвестр легкого стал интраоперационной находкой, выполнена его резекция в рамках основной эндоскопической операции.

Всего у 13 младенцев произведены 14 операций с учетом этапного лечения, при этом исключительно эндоскопическим доступом — 10. Течение послеоперационного периода — гладкое во всех наблюдениях, по данным катамнеза, который к настоящему времени составляет от 2 месяцев до 8 лет, рост и развитие пациентов в отдаленные сроки не страдают. Морфологическое подтверждение диагноза получено во всех случаях.

Хирургическая коррекция комбинированных врожденных пороков развития легких требует индивидуально-го подхода к определению сроков и объема операции. Консервативное наблюдение осуществляется при небольших размерах очага без крупных кистозных полостей и риска развития осложнений. При выборе схемы хирургической помощи предпочтение следует отдавать одноэтапной коррекции, если таковая представляется возможной. В клинически сложных случаях необходимо принятие этапных решений на основании клинической картины и результатов обследования пациента.


## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденные пороки развития легочной ткани относятся к редким, в большинстве случаев изолированным заболеваниями. Их сочетания, а также комбинации с аномалиями развития других органов встречаются крайне редко, по нашим наблюдениям, у 11,7%. УЗИ плевральных полостей является ценным скрининговым диагностическим методом, на основании результатов которого можно дифференцированно подходить к выбору оптимального метода окончательной визуальной диагностики. Современные технические возможности обеспечивают точную диагностику с выявлением особенностей кровоснабжения патологического очага. Видеоторакоскопический доступ предпочтителен в хирургическом лечении сложных комбинированных пороков развития легких, поскольку в подавляющем большинстве случаев позволяет выполнить их одноэтапную эффективную коррекцию.

## ЛИТЕРАТУРА

- Исаков Ю. Ф., Володин Н. Н., Гераськин А. В., ред. Неонатальная хирургия. М.: Династия; 2011. 680 с. [Isakov Yu. F., Volodin N. N., Geras'kin A. V., red. Neonatal'naya khirurgiya. M.: Dinastiya; 2011. 680 s. (in Russian)]
- Разумовский А. Ю., Мокрушина О. Г. Эндохирургические операции у новорожденных. М.: Медицинское информационное агентство; 2015. 344 с. [Razumovskii A. Yu., Mokrushina O. G. Endokhirurgicheskie operatsii u novorozhdennykh. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2015. 344 s. (in Russian)]
- Cass D. L., Olutoye O. O., Cassady C. I., Moise K. J., Johnson A., Papanna R. et al. Prenatal diagnosis and outcome of fetal lung

masses. *J. Pediatr. Surg.* 2011; 46(2): 292–8.

- Puri P., ed. *Newborn surgery*. London: Hodder Arnold; 2011. 1020 p.
- Chen H. W., Hsu W. M., Lu F. L., Chen P. C., Jeng S. F., Peng S. S. et al. Management of congenital cystic adenomatoid malformation and bronchopulmonary sequestration in newborns. *Pediatr. Neonatol.* 2010; 51(3): 172–7.
- Polites S. F., Habermann E. B., Zarroug A. E., Thomsen K. M., Potter D. D. Thoracoscopic Vs open resection of congenital cystic lung disease- utilization and outcomes in 1120 children in the United States. *J. Pediatr. Surg.* 2016; 51(7): 1101–5.
- Khalek N., Johnson M. P. Management of prenatally diagnosed lung lesions. *Semin. Pediatr. Surg.* 2013; 22(1): 24–9. 

Библиографическая ссылка:

Дорофеева Е. И., Подуровская Ю. Л., Зубков В. В., Пыков М. И., Филиппова Е. А., Кулабухова Е. А. Редкие комбинации врожденных пороков развития легких у новорожденных: диагностика и хирургическое лечение // Доктор.Ру. 2017. № 3 (132). С. 26–30.

Citation format for this article:

Dorofeyeva Ye. I., Podurovskaya Yu. L., Zubkov V. V., Pykov M. I., Filippova Ye. A., Kulabukhova Ye. A. Rare Combinations of Congenital Lung Malformations in Newborns: Diagnosis and Surgical Treatment. *Doctor.Ru.* 2017; 3(132): 26–30.



# Анализ конденсата выдыхаемого воздуха как метод дифференциальной диагностики патологий дыхательной системы новорожденных

А. С. Кононихин<sup>1</sup>, А. Ю. Рындин<sup>1</sup>, К. Ю. Федорченко<sup>2</sup>, А. А. Буров<sup>1</sup>, О. В. Ионов<sup>1</sup>, В. Е. Франкевич<sup>1</sup>, И. И. Рюмина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва

<sup>2</sup> Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова

**Цель исследования:** сопоставление данных о составе конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) интубированных новорожденных с врожденной пневмонией и левосторонней врожденной диафрагмальной грыжей (ЛВДГ) для определения специфических протеомных и метаболомных профилей заболеваний.

**Дизайн:** сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 24 интубированных новорожденных в возрасте 4–20 дней, у 12 из них была врожденная пневмония и у 12 ЛВДГ. Анализ проб КВВ проводили с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией высокого разрешения.

**Результаты.** В рамках данной работы разработано устройство для сбора КВВ новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких. Получены протеомы и метаболомы КВВ интубированных младенцев с врожденной пневмонией и ЛВДГ. Мы не обнаружили существенных различий в частоте идентификации и нормализованной суммарной интенсивности пиков группы цитокератинов в рассматриваемых группах. У младенцев с пневмонией идентифицировали расширенную группу иммуноглобулинов (Ig) (Cluster of Ig alpha-1 chain C region, Ig J chain, Cluster of Ig mu chain C region, Ig kappa chain C region). Ig у детей с пневмонией характеризовались более высокой нормализованной суммарной интенсивностью пиков, а уровень нормализованной суммарной интенсивности пиков некоторых других белков в группе пневмонии, напротив, оказался понижен (Dermcidin, Cystatin-A, Calmodulin-like protein 5) по сравнению с таковым в группе ЛВДГ. Интенсивность пиков лейкотриена B4 и 5-гидропероксиэйкозатетраеновой кислоты была значимо выше ( $p < 0,05$ ) в образцах КВВ новорожденных с врожденной пневмонией в сравнении с группой ЛВДГ, а интенсивность пика полиненасыщенного фосфатидилхолина и полиненасыщенного моноглицерида была, напротив, значительно снижена ( $p < 0,05$ ) в образцах КВВ группы врожденной пневмонии по сравнению с группой ЛВДГ.

**Заключение.** При сопоставлении данных о составе КВВ пациентов с инфекционным и неинфекционным характером заболевания были выявлены отличия на уровне идентифицируемых пептидов и идентифицируемого липидного компонента. Обнаружено сходство белкового профиля у детей с врожденной пневмонией с опубликованными данными по белковому составу КВВ взрослых пациентов с внебольничной пневмонией, что может свидетельствовать о возможности выделения специфического профиля заболевания.

**Ключевые слова:** конденсат выдыхаемого воздуха, высокоэффективная жидкостная хроматография, масс-спектрометрия, новорожденные.

## Analysis of Exhaled Breath Condensate As a Method for Differential Diagnosis of Respiratory Pathologies in Newborns

A. S. Kononikhin<sup>1</sup>, A. Yu. Ryndin<sup>1</sup>, K. Yu. Fedorchenko<sup>2</sup>, A. A. Burov<sup>1</sup>, O. V. Ionov<sup>1</sup>, V. Ye. Frankevich<sup>1</sup>, I. I. Ryumina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> V. I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University

**Study Objective:** To compare the composition of exhaled breath condensate (EBC) in intubated newborns with congenital pneumonia and those with left-sided congenital diaphragmatic hernia (CDH), in order to identify specific proteomic and metabolic profiles of these pathologies.

**Study Design:** This was a comparative study.

**Materials and Methods:** The study included 24 intubated newborns, aged four to 20 days, 12 of whom had congenital pneumonia and the other 12 had left-sided CDH. Samples of EBC were analyzed by high-performance liquid chromatography/high-resolution tandem mass spectrometry.

**Study Results:** As part of this study, a device was designed for the collection of EBC samples from newborns on mechanical ventilation. Proteomes and metabolomes of EBC were identified in intubated infants with congenital pneumonia or left-sided CDH. No significant differences in the frequency of identification of cytokeratin-group peaks or their total normalized intensity were observed between the study groups. The analysis showed that infants with pneumonia had a broader diversity of immunoglobulins (Ig) (Cluster of Ig alpha-1 chain C region, Ig J chain, Cluster of Ig mu chain C region, and Ig kappa chain C region). Compared with the group with left-sided CDH, the group of pneumonia showed a higher total normalized peak intensity of Ig and a lower total normalized peak intensity of some other proteins (dermcidin, cystatin-A, and calmodulin-like protein 5). In EBC samples collected from newborns with congenital pneumonia, the peak intensity of leukotriene B4 and 5-hydroperoxyeicosatetraenoic acid was significantly higher ( $p < 0.05$ ), and the peak intensity of polyunsaturated phosphatidylcholine and polyunsaturated monoglyceride was, on the contrary, significantly lower ( $p < 0.05$ ) than in EBC samples collected from newborns with left-sided CDH.

**Conclusion:** A comparison of EBC composition in patients with infectious and non-infectious pathologies revealed a difference in the spectrum of peptides and lipid components studied. The study also showed that the EBC protein profile in babies with congenital pneumonia was consistent with published data on EBC protein composition in adult patients with community-acquired pneumonia. This suggests the possibility of identifying a disease-specific profile.

**Keywords:** exhaled breath condensate, high-performance liquid chromatography, mass spectrometry, newborns.

Н едоношенные дети составляют значительную долю пациентов отделений интенсивной терапии в перинатальных центрах. Правильное и быстрое определение

диагноза и назначение соответствующего лечения являются задачами, важность которых трудно переоценить. Так, дифференциация респираторных заболеваний инфекционного

Буров Артем Александрович — заведующий по клинической работе отделения хирургии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: a\_burov@oparina4.ru

(Окончание на с. 32.)



и неинфекционного характера позволит принять решение об использовании антибиотиков в схеме терапии [1, 2].

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики состояния легких новорожденного ребенка остаются инвазивные методы, такие как микробиологическая оценка лаважа из воздушных путей и/или трахеального аспирата, иммунологическая диагностика с использованием биомаркеров крови [3, 4]. Ввиду трудностей, связанных с проведением таких обследований, особенно у новорожденных, родившихся преждевременно [5], многих специалистов привлекает возможность использования легкодоступных биологических жидкостей и современных омиксных технологий для мониторинга состояния интубированных младенцев. В работе R. Torrazza и соавт. предложены в качестве источника биомаркеров щечные соскобы [6], еще в нескольких исследованиях — моча новорожденных [7–10].

В последние годы анализ летучих и нелетучих компонентов конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) привлекает все больше внимания ученых как новое средство для неинвазивного исследования состояния респираторной системы человека. Многочисленные работы по поиску биомаркеров в КВВ были выполнены для взрослых с различными респираторными патологическими состояниями, такими как астма, ХОБЛ, рак легкого, легочная АГ, идиопатический легочный фиброз, интерстициальные заболевания легких, обструктивное апноэ сна [11–13]. Клиническое применение исследования КВВ в педиатрии было продемонстрировано в работах [14–21]. В исследовании [14] авторы показали, что сбор КВВ у маленьких детей и младенцев (1–30 месяцев) возможен и безопасен, тем не менее проведены лишь отдельные исследования КВВ интубированных новорожденных с ограниченным количеством рассматриваемых соединений [22–24].

В настоящем исследовании нами была разработана система для сбора КВВ интубированных новорожденных. **Цель работы:** сопоставление данных о составе КВВ интубированных новорожденных с врожденной пневмонией и левосторонней врожденной диафрагмальной грыжей (ЛВДГ) для определения специфичных протеомных и метаболомных профилей заболеваний.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Реактивы.** Использовали реактивы и растворители, предназначенные для высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), производитель — Sigma-Aldrich (Gillingham, Великобритания). Для ферментативного гидролиза белков применяли модифицированный свиной трипсин (Promega, США).

**Доноры конденсата выдыхаемого воздуха.** Образцы КВВ собирали с января по сентябрь 2016 г. у новорожденных, находящихся на ИВЛ в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных и хирургии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных Научного центра акушерства,

гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова Минздрава России (директор — Сухих Геннадий Тихонович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор).

Информированное согласие было получено от родителей всех детей. Исследование было одобрено комиссией по исследовательской деятельности Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова в соответствии с Федеральным законом об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации (принят Государственной Думой 1 ноября 2011 г., одобрен Советом Федерации 9 ноября 2011 г.).

В исследовании приняли участие 24 интубированных новорожденных в возрасте 4–20 дней, у 12 из них была врожденная пневмония и у 12 ЛВДГ. Группы новорожденных сравнимы по половозрастному составу (гестационный возраст при рождении:  $32,1 \pm 4,3$  недели в группе пневмонии,  $35,3 \pm 2,8$  недели в группе ЛВДГ), этнической принадлежности и возрасту матерей ( $32,5 \pm 5,7$  года в группе пневмонии,  $29,1 \pm 4,2$  года в группе ЛВДГ). Недоношенных среди детей с пневмонией было 50,0%, среди младенцев с ЛВДГ — 16,7% (табл. 1). Здоровые новорожденные не принимали участия в исследовании, поскольку разработанный метод сбора КВВ мог быть применен только к младенцам, находящимся на ИВЛ.

**Сбор конденсата выдыхаемого воздуха.** Все новорожденные находились на ИВЛ (система AVEA) при постоянном контроле основных жизненных показателей: осуществляли оценку температуры тела, ЭКГ, инвазивное измерение кровяного давления, измерение дыхательного объема и скорости дыхания, определение сатурации артериальной крови кислородом. Данные параметры не изменялись в течение всего времени сбора пробы КВВ. Его производили после клинической стабилизации в течение первого дня после рождения.

Сбор КВВ осуществляли в течение 20 минут, использовали специально разработанный в рамках данного исследования прибор (рис.). Собранный конденсат немедленно переносили в термостойчивые полипропиленовые пробирки (Corning, США) с низкосорбирующей поверхностью и хранили при температуре  $-85^\circ\text{C}$  не более месяца. Для достижения воспроизводимости результатов протеомного и метаболомного анализов проб, полученных разработанным методом, образцы КВВ трех новорожденных из группы ЛВДГ собирали повторно на второй день после рождения, а еще у одного новорожденного из группы — на второй и третий день после рождения.

**Пробоподготовка.** Образцы КВВ лиофилизовали и провели ферментативный гидролиз трипсином в соответствии с описанным ранее протоколом [25].

**Масс-спектрометрический анализ.** Анализ с использованием ВЭЖХ в сочетании с тандемной масс-спектрометрией проводился по ранее описанному протоколу [25] на системе, состоящей из хроматографа Agilent 1100 (Agilent Technologies Inc., США) и гибридного масс-спектрометра

Ионов Олег Вадимович — к. м. н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: o\_ionov@oparina4.ru

Кононихин Алексей Сергеевич — к. физ.-мат. н., научный сотрудник лаборатории протеомики репродукции человека ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: alex.kononikhin@gmail.com

Рындин Андрей Юрьевич — к. м. н., старший научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: a\_ryndin@oparina4.ru

Рюмина Ирина Ивановна — д. м. н., профессор, заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: i\_ryumina@oparina4.ru

Федорченко Кристина Юрьевна — ассистент Международного учебно-научного биотехнологического центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М. В. Ломоносова». 119991, г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1. E-mail: kristina.f@biocentr.msu.ru

Франкевич Владимир Евгеньевич — к. физ.-мат. н., заведующий отделом системной биологии и репродукции ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: vfrankevich@gmail.com

(Окончание. Начало см. на с. 31.)

Демографические и клинические характеристики пациентов, n (%)

| Характеристики  | Группа врожденной пневмонии (n = 12) | Группа левосторонней врожденной диафрагмальной грыжи (n = 12) |
|---|--------------------------------------|---|
| Мужской пол   | 8 (66,7)                             | 6 (50,0)  |
| Способ родоразрешения:                                    |                                      |   |
| • вагинальные роды  | 0                                    | 3 (25,0)  |
| • кесарево сечение  | 12 (100,0)                           | 9 (75,0)  |
| Менее 7 баллов по шкале Апгар:                            |                                      |   |
| • через 1 мин   | 8 (66,6)                             | 10 (83,3)   |
| • через 5 мин   | 3 (25,0)                             | 9 (75,0)  |
| Антибактериальная терапия во время обследования           | 10 (83,3)                            | 1 (8,3)   |
| Первые роды   | 7 (58,3)                             | 5 (41,7)  |
| Многплодная беременность                                  | 4 (33,3)                             | 2 (16,7)  |
| Преэклампсия беременных                                   | 6 (50,0)                             | 2 (16,7)  |
| Внутриутробное ограничение роста                          | 4 (33,3)                             | 1 (8,3)   |
| Отслойка плаценты   | 2 (16,7)                             | 1 (8,3)   |
| Пренатальный прием матерью антибиотиков                   | 7 (58,3)                             | 3 (25,0)  |
| Пренатальный прием матерью кортикостероидов               | 5 (41,7)                             | 2 (16,7)  |
| Тяжелая асфиксия при рождении                             | 2 (16,7)                             | 3 (25,0)  |
| Неонатальные судороги                                     | 2 (16,7)                             | 1 (8,3)   |
| Заместительная терапия сурфактантом (поракантом α 120 мг) | 5 (41,7)                             | 1 (8,3)   |

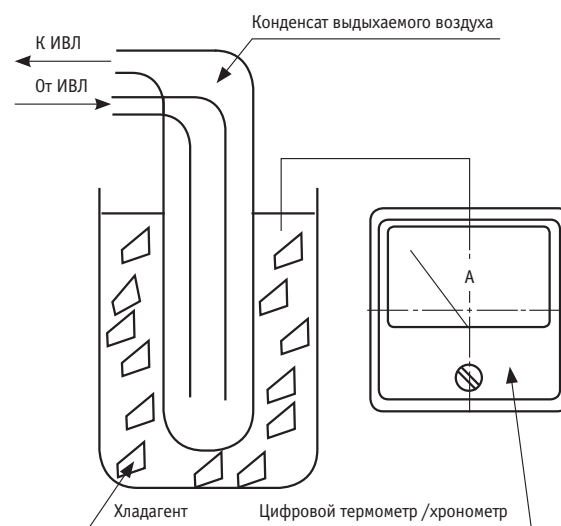
LQ-FT Ultra (Thermo, Германия) — масс-спектрометр ионного циклотронного резонанса, совмещенный с линейной квадрупольной ионной ловушкой, использующейся для накопления ионов и измерения спектров столкновительно-индуцированной фрагментации ионов.

Список из точных масс пептидов и масс их фрагментов использовали для поиска и идентификации белков при помощи программы Mascot, version 2.0.04 (Matrix Science, Великобритания) по базе данных UniProt Knowledgebase (UniProtKB, revision 16.05.2014) [25]. Автоматическую фильтрацию списка белков и пептидов и полуколичественный анализ на основании суммарной интенсивности пиков осуществляли с применением программы Scaffold 4.0, version Scaf-fold-01\_07\_00 (Proteome Software Inc., США). Считали, что пептид идентифицирован верно, если вероятность его определения была более 95% согласно алгоритму Peptide Prophet. Белок считали идентифицированным при вероятности определения более 99% согласно алгоритму Peptide Prophet и если для него нашли два и более уникальных триптических пептида [26].

Обнаружение метаболитов осуществляли с помощью программы Elements, version 1.2.1 (Proteome Software Inc., США) в диапазоне масс 100–1400 m/z и на всем диапазоне времени удерживания. Порог шума был установлен на 10 000 отн. ед. Для поиска исходной идентификации использовали базу данных метаболомов человека (The Human Metabolome Database) в соответствии с опубликованным ранее протоколом [25]. Идентификацию принимали, если она была определена с ID Score 0.9 или выше.

*Статистический анализ полученных результатов.* Для поиска статистических различий в протеомном/метаболомном составе КВВ новорожденных использовали U-тест Манна — Уитни с коррекцией Бонферрони. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Рис. Схема установки по сбору конденсата выдыхаемого воздуха с подключением к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ)



**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Для реализации заявляемого способа сбора КВВ мы использовали концентрический стеклянный сосуд типового производства (Lenz Laborglasinstrumente, Германия). Стеклянный сосуд подсоединяли с использованием тефлоновых трубок к типовым соединениям ИВЛ. Во время процедуры сбора сосуд помещался в термос с охлаждающей жидкостью (хладагентом), как показано на рисунке. При потоке воздуха в контуре ИВЛ от 1 до 10 л/мин время, необходимое для сбора требуемого количества конденсата (0,5–1 мл), — 12–20 мин.



В таблице 2 описаны условия экспериментов с использованием различных хладагентов: льда с добавлением соли (NaCl), просто льда, этанола (-80 °C).

Протеомный анализ КВВ недоношенных новорожденных, находящихся в отделении интенсивной терапии, выявил 119 различных белков. Инвариантными для всех образцов оказались цитоскелетные кератины I (9, 10, 12, 16, 18, 24) и II (1, 1b, 2, 5) типа. Список некератиновых белков, идентифицированных в пробах обследованных новорожденных, приведен в таблице 3.

В таблице 4 представлены данные по липидным компонентам КВВ участников исследования, значимо различающимся ( $p < 0,05$ ) в составе метаболома больных сравниваемых групп.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

В ходе данного исследования было разработано устройство для сбора КВВ новорожденных, находящихся на ИВЛ. Показано (см. табл. 2), что лучше всего использовать этанол, охлажденный до низкой температуры (-80 °C). Наиболее

Таблица 2

**Условия экспериментов по забору пробы конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) при использовании различных хладагентов и варьировании времени сбора**

| № эксперимента | Объем (мл); время сбора КВВ (мин) | Температура сбора, хладагент |
|----------------|-----------------------------------|------------------------------|
| 1              | 0,4; 18                           | -10 °C; лед + NaCl           |
| 2              | 0,4; 20                           | -10 °C; лед                  |
| 3              | 0,5; 12                           | -56 °C; этанол -80 °C        |
| 4              | 1,2; 20                           | -56 °C; этанол -80 °C        |
| 5              | 1,2; 20                           | -56 °C; этанол -80 °C        |

подходящим является время сбора 20 мин. За данный период удается собрать пробу объемом более 1 мл, что оптимально для дальнейшего анализа состава пробы КВВ [32].

Таблица 3

**Некератиновые белки конденсата выдыхаемого воздуха пациентов**

| Код в базе UniProt | Название белка   | Группа левосторонней врожденной диафрагмальной грыжи | Группа врожденной пневмонии | P        |
|--------------------|--|--|-----------------------------|----------|
| DCD_HUMAN          | Dermcidin  | 1,63   | 1,11                        | 0,0001   |
| CO4B_HUMAN         | Cluster of Complement C4-B   | 0,50   | 1,20                        | < 0,0001 |
| IGHA1_HUMAN        | Cluster of Ig alpha-1 chain C region                                 | 0,75   | 1,38                        | < 0,0001 |
| CYTA_HUMAN         | Cystatin-A   | 1,41   | 0,09                        | < 0,0001 |
| CALL5_HUMAN        | Calmodulin-like protein 5  | 1,61   | 0,00                        | < 0,0001 |
| RS27A_HUMAN        | Cluster of Ubiquitin-40S ribosomal protein S27a                      | 0,71   | 0,02                        | 0,0004   |
| VTNC_HUMAN         | Vitronectin  | 0,50   | 0,61                        | < 0,0001 |
| CASPE_HUMAN        | Caspase-14   | 0,66   | 0,00                        | < 0,0001 |
| SHRM3_HUMAN        | Protein Shroom3  | 0,16   | 0,07                        | 0,0490   |
| PGBM_HUMAN         | Basement membrane-specific heparan sulfate proteoglycan core protein | 0,05   | 0,15                        | 0,0066   |
| PTGDS_HUMAN        | Prostaglandin-H2 D-isomerase   | 0,07   | 0,37                        | < 0,0001 |
| OSTP_HUMAN         | Osteopontin  | 0,21   | 0,35                        | 0,0002   |
| MUCL1_HUMAN        | Mucin-like protein 1   | 0,18   | 0,04                        | 0,0390   |
| IGKC_HUMAN         | Ig kappa chain C region  | 0,21   | 0,33                        | 0,0004   |
| FINC_HUMAN         | Fibronectin  | 0,05   | 0,12                        | 0,0003   |
| SBSN_HUMAN         | Suprabasin   | 0,30   | 0,00                        | 0,0055   |
| CLUS_HUMAN         | Clusterin  | 0,00   | 0,20                        | < 0,0001 |
| S10A7_HUMAN        | Protein S100-A7  | 0,30   | 0,00                        | 0,0100   |
| ECM1_HUMAN         | Extracellular matrix protein 1                                       | 0,02   | 0,17                        | 0,0002   |
| IGJ_HUMAN          | Immunoglobulin J chain   | 0,00   | 0,11                        | 0,0480   |
| THRB_HUMAN         | Prothrombin  | 0,00   | 0,11                        | 0,0005   |
| FETUA_HUMAN        | Alpha-2-HS-glycoprotein  | 0,05   | 0,11                        | 0,0009   |
| IGHM_HUMAN         | Cluster of Ig mu chain C region                                      | 0,00   | 0,22                        | < 0,0001 |
| PIP_HUMAN          | Prolactin-inducible protein  | 0,23   | 0,00                        | 0,0390   |
| THIO_HUMAN         | Thioredoxin  | 0,25   | 0,00                        | 0,0280   |

Примечание. Средние значения интенсивности по группам даны на основании нормализованной суммарной интенсивности спектров для каждой группы.

Предыдущие исследования показали, что цитоскелетные кератины — это основные белковые компоненты КВВ [12, 27, 32, 33]. В настоящей работе мы не обнаружили существенных различий в частоте идентификации и нормализованной суммарной интенсивности пиков группы цитокератинов в рассматриваемых группах интубированных новорожденных.

Как можно видеть по приведенным данным по идентифицированным некератиновым белкам (см. табл. 3), для группы новорожденных с врожденной пневмонией идентифицировали расширенную группу Ig (Cluster of Ig alpha-1 chain C region, Ig J chain, Cluster of Ig mu chain C region, Ig kappa chain C region). Ig, идентифицированные в группе пневмонии, характеризовались более высокой нормализованной суммарной интенсивностью пиков, в этой группе также идентифицировался комплемент C4 (Cluster of Complement C4-B). Ig в организме человека, как и компоненты комплемента, связаны с иммунным ответом и воспалением, поэтому полученные результаты анализа коррелируют с клинической картиной заболевания.

Уровень нормализованной суммарной интенсивности пиков некоторых других белков в группе пневмонии, напротив, оказался понижен (Dermcidin, Cystatin-A, Calmodulin-like protein 5) по сравнению с таковым в группе ЛВДГ. Примечательно, что результаты данного исследования совпали с результатами анализа КВВ взрослых пациентов с диагнозом внебольничной пневмонии [12]. Так, показано, что при сравнении групп здоровых людей и больных ХОБЛ дермцидин являлся практически инвариантным (частота встречаемости в пробах — 96% и 94% соответственно), а у пациентов с пневмонией частота идентификаций этого белка резко упала — до 60%. Цистатин А, характерный для КВВ большинства обследованных доноров, включая здоровых некурящих и курильщиков, отсутствовал в пробах больных

пневмонией, взамен этого «нормального» цистатина появились два других: цистатин В и цистатин М.

Пики эйкозаноидов (простагландинов, лейкотриенов, липоксинов) присутствовали в масс-спектрах более 60% образцов КВВ. Эти вещества относятся к окисленным производным полиненасыщенных жирных кислот и функционируют главным образом как провоспалительные медиаторы и бронхоконстрикторы [34].

Интенсивность пиков лейкотриена В4 и 5-гидропероксиэйкозатетраеновой кислоты была значимо выше ( $p < 0,05$ ) в образцах КВВ новорожденных с врожденной пневмонией в сравнении с группой ЛВДГ (см. табл. 4). Интенсивность пика полиненасыщенного фосфатидилхолина и полиненасыщенного моноглицерида была, напротив, значительно снижена ( $p < 0,05$ ) в образцах КВВ группы врожденной пневмонии по сравнению с группой ЛВДГ. S. Carraro и соавт. [35] предложили использовать полиненасыщенный фосфатидилхолин как маркер бронхолегочной дисплазии, при которой нарушения структуры альвеоли легочных сосудов имеют много общего с таковыми при ЛВДГ [36]. Свободные моноглицериды попадают в КВВ в основном как продукты гидролиза лизоглицерофосфолипидов и триглицеридов. Как показали проведенные исследования, уровни лизоглицерофосфолипидов повышены при многих легочных патологиях, включая бронхолегочную дисплазию [35, 37].

На основании полученных данных о белковом и липидном составе КВВ новорожденных с врожденной пневмонией и ЛВДГ и их сопоставления с результатами ранее опубликованных работ можно заключить, что анализ КВВ является информативным методом оценки состояния респираторной системы и позволяет дифференцировать группы пациентов с инфекционным и неинфекционным респираторным заболеванием. Однако эти выводы требуют подтверждения в ходе дополнительных исследований более многочисленной группы пациентов.

Таблица 4

**Патофизиологические/молекулярные/клинические данные по липидным компонентам конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) новорожденных**

| Компонент КВВ   | Патофизиологические и молекулярные данные  | Потенциальная клиническая значимость для диагностики  |
|---|--|---|
| Лейкотриен В4 (LTB4), 5-гидропероксиэйкозатетраеновая кислота (5-HPETE)   | 5-HPETE является интермедиатом при образовании лейкотриена LTB4 из арахидоновой кислоты во время окисления полиненасыщенных жирных кислот. Основная функция — провоспалительные медиаторы и бронхоконстрикторы     | LTB4 является кандидатом на роль маркера тяжелых форм астмы у детей [27]  |
| Фосфатидилхолин PC 22:1   | Фосфатидилхолины — ключевые компоненты липидного бислоя клеток и легочного сурфактанта, а также вовлечены в процессы метаболизма и передачи сигналов   | Ненасыщенные фосфатидилхолины PC 22:1 были предложены в качестве маркеров бронхолегочной дисплазии [28]   |
| Моноглицериды MG 18:2   | Продукт гидролиза лизоглицерофосфолипидов и триглицеридов. Маркеры окислительного стресса  | Показано, что количество лизоглицерофосфолипидов растет при многих легочных патологиях, включая бронхолегочную дисплазию [28, 29]                         |
| 9-гидроперокси-10,12-октадекадиеновая кислота (9-HPODE), 13-гидроперокси-9,11-октадекадиеновая кислота (13-HPODE) | Первичный продукт перекисного окисления линолевой кислоты  | Во многих исследованиях наблюдали связь воспаления и 9-HPODE и 13-HPODE при различных заболеваниях, в частности атеросклерозе и ревматоидном артрите [30] |
| 4-гидроперокси-2-нонаналь (HPNE)  | HPNE образуется из 13-HPODE и метаболизируется до высокореакционных $\alpha$ -, $\beta$ -ненасыщенных альдегидов. HPNE является альдегидом, который ковалентно модифицирует белки и дезоксирибонуклеиновую кислоту | HPNE может вносить вклад в модификацию биомолекул и повреждение ткани в условиях окислительного стресса [31]  |

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ


В данном исследовании нами были получены протеомы и метаболомы конденсатов выдыхаемого воздуха (КВВ) интубированных новорожденных с врожденной пневмонией и левосторонней врожденной диафрагмальной грыжей. При сопоставлении данных о составе КВВ пациентов с инфекционным и неинфекционным характером заболевания были выявлены существенные отличия на уровне идентифицируемых пептидов и липидного компонента.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Stoll B. J., Hansen N. I., Bell E. F., Shankaran S., Laptook A. R., Walsh M. C. et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010; 126(3): 443–56.
2. Jobe A. H., Ikegami M. Prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Curr. Opin. Pediatr*. 2001; 13(2): 124–9.
3. Harwood D. T., Darlow B. A., Cheah F. C., McNeill N., Graham P., Winterbourn C. C. Biomarkers of neutrophil-mediated glutathione and protein oxidation in tracheal aspirates from preterm infants: association with bacterial infection. *Pediatr. Res*. 2011; 69(1): 28–33.
4. Schneibel K. R., Fitzpatrick A. M., Ping X. D., Brown L. A., Gauthier T. W. Inflammatory mediator patterns in tracheal aspirate and their association with bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight neonates. *J. Perinatol*. 2013; 33(5): 383–7.
5. Marraro G. A., Chen C., Piga M. A., Qian Y., Spada C., Genovese U. Acute respiratory distress syndrome in the pediatric age: an update on advanced treatment. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2014; 16(5): 437–47.
6. Murgas Torrazza R., Li N., Young C., Kobeissy F., Chow M., Chen S. et al. Pilot study using proteomics to identify predictive biomarkers of necrotizing enterocolitis from buccal swabs in very low birth weight infants. *Neonatology*. 2013; 104(3): 234–42.
7. Starodubtseva N. L., Kononikhin A. S., Bugrova A. E., Chagovets V., Indeykina M., Krokhnina K. N. et al. Investigation of urine proteome of preterm newborns with respiratory pathologies. *J. Proteomics*. 2016; 149: 31–7.
8. Sylvester K. G., Ling X. F. B., Liu G. Y. G., Kastenberger Z. J., Ji J., Hu Z. et al. Urine protein biomarkers for the diagnosis and prognosis of necrotizing enterocolitis in infants. *J. Pediatr*. 2014; 164(3): 607–12.e1–7.
9. Decramer S., Zurbig P., Wittke S., Mischak H., Bascands J. L., Schanstra J. P. Identification of urinary biomarkers by proteomics in newborns: use in obstructive nephropathy. *Contrib. Nephrol*. 2008; 160: 127–41.
10. Lacroix C., Caubet C., Gonzalez-de-Peredo A., Breuil B., Bouyssié D., Stella A. et al. Label-free quantitative urinary proteomics identifies the arginase pathway as a new player in congenital obstructive nephropathy. *Mol. Cell Proteomics*. 2014. 13(12): 3421–34.
11. Kuban P., Foret F. Exhaled breath condensate: determination of non-volatile compounds and their potential for clinical diagnosis and monitoring. A review. *Anal. Chim. Acta*. 2013; 805: 1–18.
12. Kononikhin A. S., Fedorchenko K. Y., Ryabokon A. M., Starodubtseva N. L., Popov I. A., Zavalova M. G. et al. Proteomic analysis of exhaled breath condensate for diagnostics of respiratory system diseases. *Biochem. (Moscov)*. Suppl. Series B: Biomed. Chem. 2016; 10(3): 230–4.
13. Konstantinidi E. M., Lappas A. S., Tzortzi A. S., Behrakis P. K. Exhaled breath condensate: technical and diagnostic aspects. *Sci. World J*. 2015; 2015: 435160.
14. Moeller A., Franklin P., Hall G. L., Horak F. Jr., Wildhaber J. H., Stick S. M. Measuring exhaled breath condensates in infants. *Pediatr. Pulmonol*. 2006; 41(2): 184–7.
15. Filippone M., Bonetto G., Corradi M., Frigo A. C., Baraldi E. Evidence of unexpected oxidative stress in airways of adolescents born very preterm. *Eur. Respir. J*. 2012; 40(5): 1253–9.
16. Fanos V., Antonucci R., Barberini L., Noto A., Atzori L. Clinical application of metabolomics in neonatology. *J. Mater. Fetal Neonatal Med*. 2012; 25(suppl.1): S104–9.
17. Fanos V., Barberini L., Antonucci R., Atzori L. Metabolomics in neonatology and pediatrics. *Clin. Biochem*. 2011; 44(7): 452–4.
18. Carraro S., Folesani G., Corradi M., Zanconato S., Gaston B., Baraldi E. Acid-base equilibrium in exhaled breath condensate of allergic asthmatic children. *Allergy*. 2005; 60(4): 476–81.
19. Brunetti L., Francavilla R., Tesse R., Strippoli A., Polimeno L., Loforese A. et al. Exhaled breath condensate pH measurement in children with asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2006; 17(6): 422–7.

При дальнейших исследованиях полученные результаты могут помочь дифференцировать профили заболеваний респираторного тракта инфекционной и неинфекционной природы.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Москвы в рамках научного проекта № 15-38-70039 «мол\_а\_мос».

20. Carraro S., Giordano G., Reniero F., Carpi D., Stocchero M., Sterk P. J. et al. Asthma severity in childhood and metabolomic profiling of breath condensate. *Allergy*. 2013; 68(1): 110–17.
21. Montuschi P., Paris D., Melck D., Lucidi V., Ciabattini G., Raia V. et al. NMR spectroscopy metabolomic profiling of exhaled breath condensate in patients with stable and unstable cystic fibrosis. *Thorax*. 2012; 67(30): 222–8.
22. Cheah F. C., Darlow B. A., Winterbourn C. C. Association of hydrogen peroxide in exhaled breath condensates from infants with respiratory distress syndrome with the development of chronic lung disease. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed*. 2006; 91(2): F155.
23. Rosso M. I., Roark S., Taylor E., Ping X., Ward J. M., Roche K. et al. Exhaled breath condensate in intubated neonates — a window into the lung's glutathione status. *Respir. Res*. 2014; 15: 1.
24. Hitka P., Cerný M., Vizek M., Wilhelm J., Zaban P. Assessment of exhaled gases in ventilated preterm infants. *Physiol. Res. Acad. Sci. Bohemoslov*. 2004; 53(5): 561–4.
25. Kononikhin A. S., Ryndin A. Y., Starodubtseva N. L., Chagovets V. V., Burov A. A., Bugrova A. E. et al. Studying the proteomic composition of expired air condensate in newborns on breathing support. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2016; 160(6): P. 861–3.
26. Debley J. S., Cochrane E. S., Redding G. J., Carter E. R. Lung function and biomarkers of airway inflammation during and after hospitalization for acute exacerbations of childhood asthma associated with viral respiratory symptoms. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2012; 109(2): 114–20.
27. Hoffmann H. J., Tabaksblat L. M., Enghild J. J., Dahl R. Human skin keratins are the major proteins in exhaled breath condensate. *Eur. Respir. J*. 2008; 31(2): 380–4.
28. Thevenot E. A., Roux A., Xu Y., Ezan E., Junot C. Analysis of the human adult urinary metabolome variations with age, body mass index, and gender by implementing a comprehensive workflow for univariate and OPLS statistical analyses. *J. Proteome Res*. 2015; 14(8): 3322–35.
29. Samitas K., Zervas E., Vittorakis S., Semitekolou M., Alissafi T., Bossios A. et al. Osteopontin expression and relation to disease severity in human asthma. *Eur. Respir. J*. 2011; 37(2): 331–41.
30. Hahn B. H., Grossman J., Ansell B. J., Skaggs B. J., McMahon M. Altered lipoprotein metabolism in chronic inflammatory states: proinflammatory high-density lipoprotein and accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther*. 2008; 10(4): 213.
31. McAuley J. L., Linden S. K., Png C. W., King R. M., Pennington H. L., Gendler S. J. et al. MUC1 cell surface mucin is a critical element of the mucosal barrier to infection. *J. Clin. Invest*. 2007; 117(8): 2313–24.
32. Kurova V. S., Anev E. C., Kononikhin A. S., Fedorchenko K. Y., Popov I. A., Kalupov T. L. et al. Proteomics of exhaled breath: methodological nuances and pitfalls. *Clin. Chem. Lab. Med*. 2009; 47(6): 706–12.
33. Kurova V. S., Kononikhin A. S., Sakharov D. A., Popov I. A., Larina I. M., Tonevitskii A. G. et al. Exogenous proteins in the human exhaled breath condensate. *Bioorg. Khim*. 2011; 37(1): 55–60.
34. Khanapure S. P., Garvey D. S., Janero D. R., Letts L. G. Eicosanoids in inflammation: biosynthesis, pharmacology, and therapeutic frontiers. *Curr. Top. Med. Chem*. 2007; 7(3): 311–40.
35. Carraro S., Giordano G., Pirillo P., Maretto M., Reniero F., Cogo P. E. et al. Airway metabolic anomalies in adolescents with bronchopulmonary dysplasia: new insights from the metabolomic approach. *J. Pediatr*. 2015; 166(2): 234–39(e231).
36. Silva D. M., Nardiello C., Pozarska A., Morty R. E. Recent advances in the mechanisms of lung alveolarization and the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol*. 2015; 309(11): L1239–72.
37. Wheelock C. E., Goss V. M., Balgoma D., Nicholas B., Brandsma J., Skipp P. J. et al. Application of omics technologies to biomarker discovery in inflammatory lung diseases. *Eur. Respir. J*. 2013; 42(3): 802–25. 

Библиографическая ссылка:

Кононихин А. С., Рындин А. Ю., Федорченко К. Ю., Буров А. А., Ионов О. В., Франкевич В. Е., Рюмина И. И. Анализ конденсата выдыхаемого воздуха как метод дифференциальной диагностики патологий дыхательной системы новорожденных // Доктор.Ру. 2017. № 3 (132). С. 31–36.

Citation format for this article:

Kononikhin A. S., Ryndin A. Yu., Fedorchenko K. Yu., Burov A. A., Ionov O. V., Frankevich V. Ye., Ryumina I. I. Analysis of Exhaled Breath Condensate As a Method for Differential Diagnosis of Respiratory Pathologies in Newborns. *Doctor.Ru*. 2017; 3(132): 31–36.



# Современная контрацепция и качество жизни женщины

В. Н. Прилепская, П. Р. Абакарова, Е. Л. Яроцкая

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва

В последние годы проблеме контрацепции уделяется особое внимание во всем мире. Современную контрацепцию можно рассматривать как важную составляющую качества жизни женщины. В статье представлены данные о лечебной и профилактической эффективности современных гормональных контрацептивов, подтвержденные результатами международных и отечественных исследований.

Современная гормональная контрацепция, наряду с другими достижениями науки и практики, определяет новое качество жизни современной женщины. Она не только позволяет снизить число аборт и их осложнений, но и сохранить репродуктивное здоровье, молодость, красоту и даже увеличить продолжительность жизни. Именно поэтому применение современных гормональных контрацептивов с лечебной и профилактической целью у женщин, не нуждающихся в контрацепции, в настоящее время рассматривается ведущими учеными мира как новое прогрессивное направление в акушерстве, гинекологии и репродуктологии.

**Ключевые слова:** контрацепция, гормоны, качество жизни, комбинированные оральные контрацептивы, Белара.

## Modern Contraception and Women's Quality of Life

V. N. Prilepskaya, P. R. Abakarova, Ye. L. Yarotskaya

V. I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

In recent years, contraception has received special attention worldwide. Modern contraception may be regarded as an important factor in women's quality of life. This article includes information about the efficacy of modern hormonal contraceptives used as therapeutic or preventive agents, as confirmed by the results of international and Russian studies.

Along with other scientific and practical advances, modern hormonal contraception offers a new level of quality of life for today's women. It not only reduces the number of abortions and their complications, but also helps women maintain their reproductive health, stay young and beautiful, and even live longer. Therefore, the world's top scientists view the use of modern hormonal contraceptives as therapeutic or preventive agents for women who do not need contraception, as a new and advanced approach in obstetrics, gynecology, and reproductive medicine.

**Keywords:** contraception, hormones, quality of life, combination oral contraceptives, Belara.

В последние годы проблеме контрацепции уделяется особое внимание во всем мире. Связано это не только с прогрессом в данной области медицины, но и в целом с изменением положения женщины в современном обществе и качества ее жизни. Качество жизни человека состоит из многих компонентов, главным из которых считается здоровье. Под качеством жизни, связанным со здоровьем, понимается гармоничность физического (в частности, полового), психосексуального, психосоциального развития, соматического и психического здоровья. Поэтому улучшение качества жизни представляет собой сложную комплексную задачу, решение которой зависит от усилий многих специалистов. Современную контрацепцию можно рассматривать как составляющую нового качества жизни женщины.

Изменение ее роли в обществе и семье не могло не сказаться и на биологических процессах, происходящих в женском организме. Как известно, женщины в прошлом рано вступали брак, часто рожали, период грудного вскармливания был длительным (до 3 лет), в течение жизни у женщины имели место примерно 160 овуляций, малое число менструаций и ранний возраст наступления менопаузы (около 40 лет).

Для современной женщины характерны большое число аборт, поздний брак, небольшое количество родов и недолгое грудное вскармливание, длительный менструальный и овуляторный анамнез, около 450 овуляций в течение жизни и более поздний возраст менопаузы (51 год).

Одними из очень важных показателей качества жизни являются желанная беременность и рождение здорового

ребенка. Этот критерий в настоящее время приобретает все большее значение.

С течением времени репродуктивное поведение женщин менялось. Современная женщина планирует роды в среднем в возрасте 26 лет и старше, через 10 и более лет после сексуального дебюта. Таким образом, в течение нескольких лет до рождения ребенка женщине следует получать не только надежную и эффективную контрацепцию, но и защиту от гинекологических заболеваний, число которых увеличилось в последнее время [1].

Согласно HealthCare Market Research Pan-European Study (2009) [2], которое включало 25 590 женщин в возрасте 15–49 лет из 18 стран Европы, первая нежеланная беременность была в среднем у 38% участниц. Самый высокий уровень нежеланных беременностей наблюдался в Турции (47%), средний — в России (32%). Самое малое количество незапланированных беременностей отмечено в Нидерландах (16%), где, как известно, хорошо развита культура полового воспитания и планирования семьи [2].

Гормональную контрацепцию можно рассматривать как путь к материнству. Доказано, что после правильного и регулярного приема КОК у молодых женщин значительно снижается риск развития бесплодия. Прием КОК позволяет молодой девушке сохранить овариальный резерв, предотвращая аборт, предупредить развитие эндометриоза, миомы, гиперпластических процессов эндометрия и т. д. Известно, что прием КОК — это профилактика не только маточной, но и внематочной беременности. Доказано, что во всех возрастных группах у женщин, не принимающих КОК, внематочные

Абакарова Патимат Рапиевна — к. м. н., научный сотрудник научно-поликлинического отделения ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: p\_abakarova@oparina4.ru

Прилепская Вера Николаевна — д. м. н., профессор, заместитель директора по науке, руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: vprilepskaya@mail.ru

Яроцкая Екатерина Львовна — д. м. н., заведующая отделом международного сотрудничества ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: e\_yarotskaya@oparina4.ru



беременности встречаются в 3–4% случаев, тогда как среди пользователей КОК — менее чем у 1% [2].

Изменение роли женщины в обществе не могло не сказаться на состоянии ее здоровья, которое ухудшилось. Каждая вторая женщина (52,7%) страдает гинекологическими заболеваниями, распространенность патологии репродуктивной системы у подростков составляет более 60%, онкологические болезни диагностируются у каждой пятой женщины [3].

Согласно данным Министерства здравоохранения России, число абортс ежегодно снижается и в течение последних 4 лет составляет менее 1 млн («средний» уровень, согласно ВОЗ). В 2015 г. в России зафиксированы 750 тыс. абортс [4] (табл.).

Одним из наиболее частых осложнений абортс является бесплодие. Достаточно сказать, что 30% женщин после искусственного прерывания беременности становятся бесплодными [5].

В настоящее время 15% женщин в России страдают бесплодием. Оно диагностировано у 254 462 человек старше 18 лет, причем 210 206 (79%) из них — женщины и 44 256 (21%) — мужчины [6].

Гормональной контрацепции придается огромное значение во всем мире как фактору борьбы с абортс. Однако, помимо своего прямого назначения — предупреждения нежелательной беременности, она оказывает на женский организм профилактическое, лечебное, косметическое, антистрессовое и другое влияние (рис. 1).

Гормональную контрацепцию используют для эффективной коррекции нарушений менструального цикла, при таких состояниях, как предменструальный синдром (ПМС), предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР), дисменорея, аномальные маточные кровотечения, аменорея, ассоциированная с гиперандрогенией, и др.

ПМС встречается у 13–26% женщин. Наиболее тяжелую его форму — ПМДР — диагностируют у 3–8%. Каждая третья женщина с симптомами предменструального напряжения самостоятельно принимает медикаменты для облегчения своего самочувствия или обращается к специалистам, поскольку страдает качество ее жизни: примерно у 7% симптомы настолько тяжелы, что нарушают работоспособность. КОК, особенно с гестагеном дроспиреноном, — эффективное средство улучшения качества жизни пациенток с выраженной симптоматикой ПМС [7, 8].

Результаты клинического применения препаратов, содержащих дроспиренон, у женщин с тяжелой формой ПМС

показали, что низкодозированные КОК, имеющие в качестве гестагенного компонента дроспиренон (3 мг) и 30 мкг этинилэстрадиола, благоприятно воздействуют на симптомы ПМДР, снижая его выраженность в среднем на 40%. Психоэмоциональное состояние женщин с ПМС, по данным исследования, улучшилось почти в 2 раза [9].

На рисунке 2 представлены результаты применения препарата с дроспиреноном у женщин с ПМС (данные ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России).

Одним из гинекологических заболеваний, значительно снижающих качество жизни, является эндометриоз. Длительная боль при эндометриозе уменьшает физическую, социальную, сексуальную активность [10]. Эндометриоз приводит к потере трудоспособности и социально-экономическим затратам, вызывает эмоционально-аффективные расстройства. Применение гормональной контрацепции при эндометриозе способствует облегчению болевого синдрома, уменьшает размеры его очагов, предупреждает рецидивы и у некоторых пациенток восстанавливает фертильность [11].

Рис. 1. Контрацепция и репродуктивное здоровье

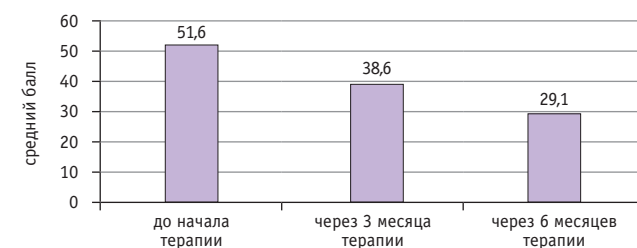


Таблица

Динамика числа абортс в России

| Годы | Количество абортс, млн |
|------|------------------------|
| 1992 | 3,60                   |
| 2004 | 1,78                   |
| 2005 | 1,67                   |
| 2006 | 1,41                   |
| 2007 | 1,30                   |
| 2008 | 1,24                   |
| 2009 | 1,16                   |
| 2012 | 0,93                   |
| 2013 | 0,88                   |
| 2014 | 0,81                   |
| 2015 | 0,75                   |

Рис. 2. Улучшение психоэмоционального состояния (снижение выраженности психоэмоциональных симптомов) у женщин с предменструальным синдромом на фоне приема контрацептива Мидиана (по результатам статистической обработки анкет и дневников пациенток)



Одной из медико-социальных проблем, также снижающих качество жизни женщины, является дисменорея. Установлено, что 600 млн рабочих/учебных часов и 2 миллиарда долларов — ежегодные экономические потери вследствие дисменореи. От 10% до 30% женщин не способны работать 1–2 дня в месяц вследствие болезненных менструаций [12, 13], а применение гормональной контрацепции значительно облегчает боль перед и во время менструации.

Одно из важнейших преимуществ гормональной контрацепции — уменьшение вероятности рака яичников, эндометрия и колоректального рака. Профилактический эффект наблюдается уже спустя 3–6 мес от начала приема препаратов; вероятность заболеть раком яичников снижается на 6% каждый год терапии, а максимальная профилактическая эффективность (до 80% сокращения риска) зарегистрирована среди женщин, использующих гормональные контрацептивы 10 лет и более. Это ценнейшее профилактическое преимущество, на которое не влияют доза и состав комбинированного контрацептива. Применение КОК независимо от длительности использования уменьшает общую вероятность рака яичников на 27%, причем протективный эффект сохраняется в течение 30 и более лет. Даже один год приема КОК снижает риск рака эндометрия вдвое; протективный эффект длится 20 лет и более, а его выраженность возрастает (до 80% в некоторых исследованиях) по мере увеличения длительности использования КОК. Данные результаты справедливы для трех наиболее значимых гистологических вариантов рака эндометрия: аденокарциномы, аденосквамозной карциномы и аденоакантомы. К сожалению, выраженный (до 81%) протективный эффект КОК в отношении опухолей ободочной и прямой кишки сохраняется только на протяжении приема этих средств и не коррелирует со сроком применения [14–17].

Гормональная контрацепция может рассматриваться как антистрессовая терапия. Возможностей противостоять стрессу много: йога, массаж, отпуск в теплых странах и т. д. Но на них не всегда есть время и возможности. Прием гормональных контрацептивов способен повысить адаптивные силы организма. Гестагены, входящие в состав КОК, считаются в известной мере антистрессовыми гормонами. КОК подавляют пиковые колебания половых гормонов и создают оптимальные условия для роста адаптивных возможностей репродуктивной системы [18].

С позиции антистрессового влияния наиболее привлекательными являются КОК с дроспиреноном. Дроспиренон — ближайший «родственник» спиронолактона, упомянутого Гансом Селье — родоначальником теории стресса — в качестве адаптогенного стероида.

Адаптивные эффекты характерны для всех средств, блокирующих избыточную активность РААС. Дроспиренон близок по своим свойствам как к прогестерону, так и к спиронолактону, ввиду чего он также может быть отнесен к адаптогенам [19, 20] (рис. 3).

Дроспиренон — гестаген с антистрессовым эффектом. Антистрессовое действие КОК, содержащего 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, реализуется благодаря следующим эффектам:

- режим 24 + 4 наиболее приемлем для молодых женщин, он снижает гормональные колебания в течение цикла;
- дроспиренон купирует неблагоприятные влияния РААС, препятствуя воздействию альдостерона;
- благоприятное влияние на психоэмоциональный статус возникает за счет антиандрогенного действия дроспиренона [21].

Известно, что процесс старения ассоциирован с половыми гормонами. Старение кожи, как правило, незаметное для женщины, начинается уже в 25 лет. После 30–35 лет появляются первые морщины и другие свидетельства изменения эпидермиса. Это обусловлено снижением уровней женских половых гормонов, которое отмечается задолго до менопаузы. Уменьшение уровней эстрогенов заметно ускоряет инволюционные процессы и является одной из важных причин старения кожи.

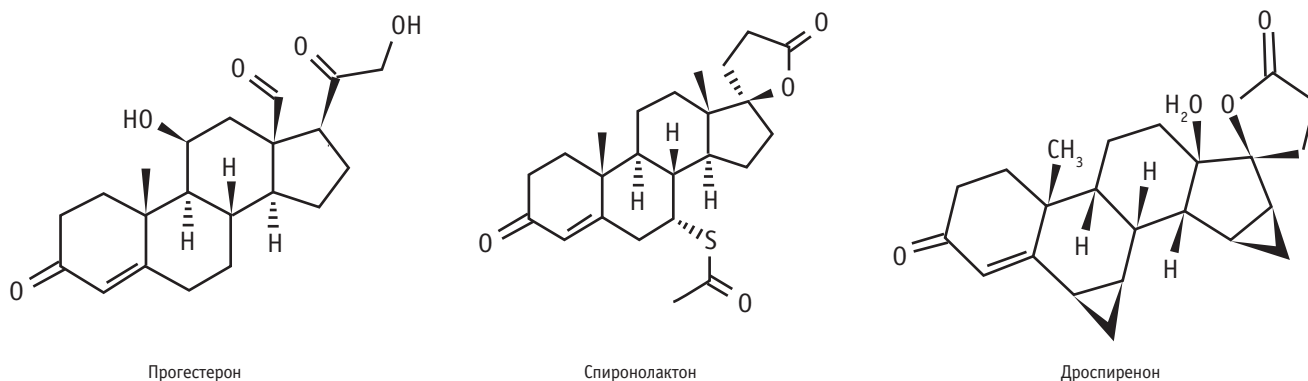
Сохранение красоты и молодости женщины, безусловно, — один из показателей качества жизни. Многие женщины не считают свою жизнь качественной, если они видят, что быстро стареют и не могут никаким образом повлиять на этот процесс.

Гормональная контрацепция рассматривается, в частности, как профилактика старения кожи. Доказано, что прием комбинированных гормональных контрацептивов позволяет поддерживать оптимальные уровни женских половых гормонов и препятствует ранним возрастным изменениям кожи [22].

О том, что комбинированные гормональные контрацептивы обладают косметическим эффектом, широко известно. Наиболее выраженное действие оказывают КОК, содержащие гестагены с антиандрогенным эффектом: ципротерона ацетат, диеногест, дроспиренон, хлормадинона ацетат.

Следует отметить, что эффективность терапии угревой сыпи у всех КОК с антиандрогенными гестагенами одинаково высока. Так, например, по данным рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по изучению эффективности КОК, содержащего 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата (Белара), при лечении акне, 92% пациенток отметили снижение его

Рис. 3. Стероиды с антистрессовым действием





выраженности после 6 циклов приема препарата. Об уменьшении проявлений акне в области спины после 6 циклов приема сообщили 86% участниц. На 63,6% снизилось количество папул и/или пустул на лице [23].

Важным моментом является лечебный эффект КОК, содержащего 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата (Белара), в отношении андрогензависимой алопеции. 86% женщин с алопецией отметили частичный эффект к концу 12-го цикла приема препарата, 47% стали мыть волосы не чаще чем через день, у 70% уменьшилась жирность волос [24, 25].

Сексуальное здоровье — тоже один из показателей качества жизни. Среди наиболее частых причин снижения либидо у женщин — депрессия и общее ухудшение настроения. Хлормадинона ацетат обладает высоким сродством к натуральному прогестерону, поэтому, как и натуральный прогестерон, он метаболизируется в головном мозге до аллопрегнанолона и β-эндорфина — веществ, обладающих антидепрессивным и противотревожным эффектом. КОК, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата, стабилизирует настроение и позитивно влияет на эмоциональный статус. Такие изменения положительно отражаются на сексуальной активности женщин и повышают качество жизни [26, 27]. Кроме прокреативного действия (предупреждение беременности), гормональная контрацепция оказывает и рекреативное (реализация чувств и удовольствий). Снижение либидо на фоне приема КОК наблюдается лишь у 1–2,1% женщин.

Эпохальная публикация 2010 г. в одном из самых авторитетных медицинских журналов мира British Medical Journal суммировала 39-летний опыт сравнительного наблюдения

за большой выборкой британских женщин, применявших либо никогда не применявших таблетированную контрацепцию. Польза гормональной контрацепции в целом была четко определена действительно революционным выводом: «По сравнению с женщинами, никогда не применявшими пероральную контрацепцию, женщины, использующие гормональные противозачаточные средства, имеют статистически значимо меньший риск смерти от всех причин (ОР = 0,88; 95%-ный ДИ: 0,82–0,93)». Иными словами, вопреки ожиданиям пессимистов, считавших, что за гормональную блокаду овуляции и профилактики нежеланного зачатия придется расплачиваться продолжительностью жизни, в группе женщин, принимающих таблетированные контрацептивы, риск умереть был на 12% меньше, чем за тот же временной промежуток у никогда не применявших гормональные противозачаточные средства. Весьма важным обстоятельством является длительный срок наблюдения — 39 лет [28].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная гормональная контрацепция, наряду с другими достижениями науки и практики, определяет новое качество жизни современной женщины. Она не только позволяет снизить число аборт и их осложнений, но и сохранить репродуктивное здоровье, молодость, красоту и даже увеличить продолжительность жизни. Именно поэтому применение современных гормональных контрацептивов с лечебной и профилактической целью у женщин, не нуждающихся в контрацепции, в настоящее время рассматривается ведущими учеными мира как новое прогрессивное направление в акушерстве, гинекологии и репродуктологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Уварова Е. В., Савельева И. С. Благоприятные свойства комбинированных оральных контрацептивов как основа современной стратегии охраны репродуктивного здоровья сексуально активных подростков и молодежи. *Репродукт. здоровье детей и подростков*. 2005; 1: 66–73. [Uvarova E. V., Savel'eva I. S. *Blagotvornye svoystva kombinirovannykh oral'nykh kontratseptivov kak osnova sovremennoy strategii okhrany reproduktivnogo zdorov'ya seksual'no aktivnykh podrostkov i molodezhi*. *Reprodukt. zdorov'e detei i podrostkov*. 2005; 1: 66–73. (in Russian)]
2. Health Care Market Research Pan-European Study, 2009. <http://www.slideshare.net/InSitesConsulting/2009-0520-pan-european-health-study-2009-in-sites-consulting-health>
3. Тенденции к уменьшению числа гинекологических заболеваний не наблюдается. <http://mfvt.ru/tendencii-k-umensheniyu-chisla-ginekologicheskix-zabolevanij-ne-nablyudaetsya/> [Tendentsii k umen'sheniyu chisla ginekologicheskikh zaboolevanii ne nablyudaetsya. <http://mfvt.ru/tendencii-k-umensheniyu-chisla-ginekologicheskix-zabolevanij-ne-nablyudaetsya/> (in Russian)]
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Основные показатели акушерско-гинекологической службы в 2016 году. <http://www.zdrav.ru/articles/4293655262-qqq-16-m12-11-12-2016-osnovnye-pokazateli-akushersko-ginekologicheskoy-služby-v-rossii> [Ministerstvo zdavoookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. *Osnovnye pokazateli akushersko-ginekologicheskoi služby v 2016 godu*. <http://www.zdrav.ru/articles/4293655262-qqq-16-m12-11-12-2016-osnovnye-pokazateli-akushersko-ginekologicheskoy-služby-v-rossii> (in Russian)]
5. Прилепская В. Н., ред. Руководство по контрацепции. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ; 2014. С. 464. [Prilepskaya V. N., red. *Rukovodstvo po kontratseptzii*. 3-e izd., pererab. i dop. М.: МЕДпресс-информ; 2014. С. 464. (in Russian)]
6. Женщины и мужчины России. М.: Федеральная служба государственной статистики; 2016. 209 с. [Zhenshchiny i muzhchiny Rossii. М.: Federal'naya služba gosudarstvennoy statistiki; 2016. 209 s. (in Russian)]

7. Кузнецова И. В. Предменструальные расстройства — возможности комбинированных средств с дроспиреноном. *StatusPraesens*. 2014; 2(19): 86–92. [Kuznetsova I. V. *Predmenstrual'nye rasstroistva — vozmozhnosti kombinirovannykh sredstv s drospirenonom*. *StatusPraesens*. 2014; 2(19): 86–92. (in Russian)]
8. Рябинкина Т. С., Симоновская Х. Ю., Руднева О. Д.; Радзинский В. Е., ред. Старший репродуктивный возраст: контрацепция и не только. Рациональная контрацепция женщин старшего возраста: контрацептивные и неконтрацептивные аспекты. Информационный бюллетень. М.: Редакция журнала *StatusPraesens*; 2014. 16 с. [Ryabinkina T. S., Simonovskaya Kh. Yu., Rudneva O. D.; Radzinskii V. E., red. *Starshii reproduktivnyi vozrast: kontratseptiya i ne tol'ko*. *Ratsional'naya kontratseptiya zhenshchin starshego vozrasta: kontratseptivnye i nekontratseptivnye aspekty*. *Informatsionnyi byulleten'*. М.: Redaktsiya zhurnala *StatusPraesens*; 2014. 16 s. (in Russian)]
9. Прилепская В. Н., Межевитинова Е. А., Сасунова Р. А., Иванова Е. В. Эффективность и приемлемость применения дроспиренон-содержащего комбинированного орального контрацептива для терапии предменструального дисфорического расстройства. *Доктор.Ру*. 2013; 1(79): 48–52. [Prilepskaya V. N., Mezhevitinova E. A., Sasunova R. A., Ivanova E. V. *Effektivnost' i priemlemost' primeneniya drospirenon-soderzhashchego kombinirovannogo oral'nogo kontratseptiva dlya terapii predmenstrual'nogo disforicheskogo rasstroistva*. *Doktor.Ru*. 2013; 1(79): 48–52. (in Russian)]
10. Адамьян Л. В., Сонова М. М., Тихонова У. С., Зиминова Э. В., Антонова С. О. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза. *Пробл. репродукции*. 2011; 6: 78–81. [Adamyan L. V., Sonova M. M., Tikhonova U. S., Zimina E. V., Antonova S. O. *Meditsinskie i sotsial'nye aspekty genital'nogo endometrioz*. *Probl. reproduksii*. 2011; 6: 78–81. (in Russian)]
11. Mehedintu C., Plotogea M. N., Ionescu S., Antonovici M. *Endometriosis still a challenge*. *J. Med. Life*. 2014; 7(3): 349–357.
12. Hillen T. I., Grbavac S. L., Johnston P. J., Straton J. A., Keogh J. M. *Primary dysmenorrhea in young Western Australian women*:

- prevalence, impact, and knowledge of treatment. *J Adolesc Health*. 1999; 25(1): 40–5.
13. Baranowski A. P., Abrams P., Fall M., ed. *Urogenital pain in clinical practice*. N.-Y. — London: CRC Press; 2007. 531 p.
  14. Charlton B. M., Rich-Edwards J. W., Colditz G. A., Missmer S. A., Rosner B. A., Hankinson S. E. et al. Oral contraceptive use and mortality after 36 years of follow-up in the Nurses' Health Study: prospective cohort study. *BMJ*. 2014; 349: g6356. DOI: 10.1136/bmj.g6356.
  15. Zafrakas M., Grimbizis G., Timologou A., Tarlatzis B. C. Endometriosis and ovarian cancer risk: a systematic review of epidemiological studies. *Front. Surg*. 2014; 1: 14. DOI: 10.3389/fsurg.2014.00014.
  16. Binefa G., Rodríguez-Moranta F., Teule A., Medina-Hayas M. Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20(22): 6786–6808.
  17. Schindler A. E. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int. J. Endocrinol. Metab*. 2013; 11(1): 41–7.
  18. Кузнецова И. В., Коновалов В. А. Нарушения менструального цикла и их гормональная коррекция в контексте стрессозависимых психовегетативных расстройств. *Мед. совет*. 2014; 9: 1–6. [Kuznetsova I. V., Konovalov V. A. Narusheniya menstrual'nogo tsikla i ikh gormonal'naya korrektsiya v kontekste stressozavisimyykh psikhovegetativnykh rasstroystv. *Med. sovet*. 2014; 9: 1–6. (in Russian)]
  19. Селье Г. Стероиды и сопротивляемость. В кн.: *Морфологические основы клинической и экспериментальной патологии*. М.: Медицина; 1973: 7–13. [Sel'e G. Steroidy i soprotivlyaemost'. V kn.: *Morfologicheskie osnovy klinicheskoi i eksperimental'noi patologii*. М.: Meditsina; 1973: 7–13. (in Russian)]
  20. Wagner A. K., McCullough E. H., Niyonkuru C., Ozawa H., Loucks T. L., Dobos J. A. et al. Acute serum hormone levels: characterization and prognosis after severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*. 2011; 28(6): 871–888.
  21. Кузнецова И. В. Девочка-подросток как пациент. Эндокринная гинекология физиологического пубертата: оптимальный минимум коррекции. Информационный бюллетень. М.: Редакция журнала *StatusPraesens*; 2014: 11. [Kuznetsova I. V. Devchka-podrostok kak patsient. *Endokrinnaya ginekologiya fiziologicheskogo pubertata: optimal'nyi minimum korrektsii*. *Informatsionnyi byulleten'*. М.: Redaktsiya zhurnala *StatusPraesens*; 2014: 11. (in Russian)]
  22. Zouboulis C. C., Makrantonaki E. Hormonal therapy of intrinsic aging. *Rejuven. Res*. 2012; 15(3): 302–12.
  23. Plewig G., Cunliffe W. J., Binder N., Höschel K. Efficacy of an oral contraceptive containing EE 0.03 mg and CMA 2 mg (Belara) in moderate acne resolution: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Contraception*. 2009; 80(1): 25–33.
  24. Schramm G., Steffens D. A 12-month evaluation of the CMA — containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and ANTI — androgenic properties. *Contraception*. 2003; 67: 305–12.
  25. Kerscher M., Reuther T., Bayrhammer J., Schramm G. Effects of an oral contraceptive containing chlormadinone and ethinylestradiol on acne-prone skin of women of different age groups: an open-label, single-centre, Phase IV study. *Clin. Drug Invest*. 2008; 28(11): 703–11.
  26. Contreras C. M., Azamar-Arizmendi G., Saavedra M., Hernández-Lozano M. A five-day gradual reduction regimen of chlormadinone reduces premenstrual anxiety and depression: a pilot study. *Arch Med Res*. 2006; 37(7): 907–13.
  27. Прилепская В. Н., Межевитинова Е. А., Куземин А. А. Контрацепция и гиперандрогения. Клинические эффекты препарата, содержащего хлормадинаона ацетат. *Гинекология*. 2015 17(4): 4–8. [Prilepskaya V. N., Mezhevitinova E. A., Kuzemin A. A. Kontratseptsiya i giperandrogeniya. *Klinicheskie efekty preparata, sodержashchego khlorlormadinona atsetat*. *Ginekologiya*. 2015 17(4): 4–8. (in Russian)]
  28. Hannaford P. C., Iversen L., Macfarlane T. V., Elliott A. M., Angus V., Lee A. J. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ*. 2010; 340: 927. ■

Библиографическая ссылка:

Прилепская В. Н., Абакарова П. Р., Яроцкая Е. Л. Современная контрацепция и качество жизни женщины // Доктор.Ру. 2017. № 3 (132). С. 37–42.

Citation format for this article:

Prilepskaya V. N., Abakarova P. R., Yarotskaya Ye. L. Modern Contraception and Women's Quality of Life. *Doctor.Ru*. 2017; 3(132): 37–42.



# Эндометриоз — фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и некоторых форм злокачественных образований

Г. Е. Чернуха, Л. М. Ильина, С. В. Павлович

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва

**Цель обзора:** рассмотрение данных, указывающих на то, что эндометриоз относится к числу болезней женщин молодого возраста, которые в будущем могут способствовать росту их заболеваемости и смертности.

**Основные положения.** Эндометриоз связан с хроническим системным воспалением, повышением оксидативного стресса и атерогенным профилем липидов, которые играют ключевую роль в развитии эндотелиальной дисфункции, атерогенеза, повышении риска ишемической болезни сердца. Показана связь эндометриоза с увеличением частоты встречаемости отдельных форм рака, возможно, за счет общности некоторых их патогенетических механизмов.

**Заключение.** Проведение адекватного лечения эндометриоза у молодых женщин может стать профилактикой развития сердечно-сосудистой патологии и некоторых форм онкологических заболеваний.

**Ключевые слова:** эндометриоз, хроническое воспаление, ишемическая болезнь сердца, рак яичников, рак молочной железы, колоректальный рак.

## Endometriosis As a Risk Factor for Cardiovascular Disorders and Certain Malignancies

G. Ye. Chernukha, L. M. Ilyina, S. V. Pavlovich

V. I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

**Objective of the Review:** To describe data suggesting that endometriosis is among the disorders affecting young women, which contribute to increased morbidity and mortality later in life.

**Key Points:** Endometriosis is associated with chronic systemic inflammation, elevated oxidative stress, and accumulation of atherogenic lipids that play a key role in endothelial dysfunction, atherogenesis, and an elevated risk of ischemic heart disease. A relationship was shown between endometriosis and an increased prevalence of certain types of cancer, which may be explained by some pathogenic pathways these conditions share.

**Conclusion:** Appropriate treatment of endometriosis in young women may prevent the development of cardiovascular disorders and some malignancies.

**Keywords:** endometriosis, chronic inflammation, ischemic heart disease, ovarian cancer, breast cancer, colorectal cancer.



Продолжительность жизни современных женщин растет, и следует задуматься о сохранении их здоровья и благополучия в долгосрочной перспективе. Очень важна профилактика заболеваний, являющихся главными причинами смерти [1]. Особое внимание уделяется болезням, развивающимся в молодом возрасте, которые не только негативно влияют на здоровье женщин в настоящее время, но также могут повышать вероятность серьезных нарушений в будущем. Заболевания репродуктивного возраста, такие как гипертензия беременных, преэклампсия, гестационный диабет, синдром поликистозных яичников и преждевременная недостаточность яичников, рассматриваются в качестве предикторов развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2]. Возможно, в скором времени эндометриоз тоже будет числен к факторам риска ССЗ.

Эндометриоз считается хроническим эстроген-зависимым воспалительным заболеванием [3]. Он поражает примерно 10% женщин репродуктивного возраста, встречается почти у каждой 2-й женщины с бесплодием и у 70–90% — с симптомами боли (с дисменореей, диспареунией и/или хронической тазовой болью) [4]. Растет число данных о том, что результатом локальных воспалительных нарушений при эндометриозе может быть системный хронический воспалительный ответ, способный привести

к развитию серьезных заболеваний в будущем. В частности, опубликованы данные о повышении частоты ИБС у пациенток с эндометриозом [4]. Известны также случаи корреляции между эндометриозом и раком яичников [5]. Эта взаимосвязь представляет интерес, поскольку, например, в США рак яичников является пятой по частоте причиной смерти от рака в целом и ведущей причиной смерти от гинекологических онкологических болезней [6].

Нельзя не признать, что заболеваемость эндометриозом продолжает неуклонно расти. Это в определенной степени связано с улучшением диагностики и повышением информированности врачей о приоритете диагностирования эндометриоза у женщин с тазовой болью и неясным генезом бесплодия. Проблема эндометриоза приобретает все большее медико-социальное значение, связанное с тяжелыми клиническими проявлениями, рецидивирующим течением заболевания и, как теперь выясняется, с неблагоприятными последствиями для здоровья в долгосрочной перспективе.

### ЭНДОМЕТРИОЗ И РИСК ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Считается, что в основе развития ИБС, которая остается ведущей причиной смерти женщин в развитых странах, лежат хроническое субклиническое воспаление, оксидативный

Ильина Лилия Михайловна — к. м. н., секретарь Ассоциации гинекологов-эндокринологов, отделение гинекологической эндокринологии ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: bsei1jina@mail.ru

Павлович Станислав Владиславович — к. м. н., доцент, ученый секретарь ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: s\_pavlovich@oparina4.ru

Чернуха Галина Евгеньевна — д. м. н., профессор, руководитель отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: c-galina1@yandex.ru



стресс, атерогенный профиль липидов, способствующие формированию эндотелиальной дисфункции, возникновению и прогрессированию атеросклероза [2]. Распространенность ИБС у женщин ниже, чем у мужчин (5,1% и 7,9% соответственно), как и пожизненный риск развития заболевания после 40 лет (32% и 49% соответственно). Однако прогноз у женщин в возрасте от 45 до 64 лет после первого, нефатального, инфаркта миокарда хуже, так как сердечная недостаточность в течение последующих 5 лет развивается у 18% женщин и только у 8% мужчин [7].

Появление и прогрессирование эндометриоза связано с хроническим системным воспалением, усилением оксидативного стресса и атерогенным потенциалом крови. Разные воспалительные факторы, такие как ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и др., были обнаружены в большом количестве как в перитонеальной жидкости, так и в периферическом кровотоке у женщин с эндометриозом [8, 9]. В этих же биологических средах при эндометриозе наблюдаются рост концентрации маркеров оксидативного стресса и снижение антиоксидантной активности [10, 11]. Показано, что у пациенток с эндометриозом уровни ЛПНП более высокие, а ЛПВП — более низкие по сравнению с женщинами без этого заболевания, что указывает на увеличение атерогенного потенциала крови [12].

К сожалению, в доступной литературе можно найти лишь немногие исследования, в которых оценивается взаимосвязь между эндометриозом и ССЗ на основе изучения отдельных суррогатных маркеров. Было показано, что у молодых женщин с эндометриозом еще при отсутствии структурных изменений сосудистой стенки уже имеются признаки эндотелиальной дисфункции (снижение эндотелий-зависимой вазодилатации) [13]. В исследовании [14] у молодых женщин с эндометриозом было выявлено повышение артериальной жесткости, отражающее их подверженность атеросклерозу в будущем. Эти данные важны с практической точки зрения, поскольку эндотелиальная дисфункция считается наиболее значительным предиктором развития ССЗ [15].

До последнего времени мы не располагали надежными сведениями, подтверждающими взаимосвязь эндометриоза и риска клинических событий ИБС. Однако недавно были опубликованы результаты крупномасштабного эпидемиологического исследования здоровья медсестер II (Nurses' Health Study II — NHS II), в рамках которого наряду с другими проблемами изучался и этот вопрос [4]. В исследовании участвовали 116 430 женщин, к концу 20-летнего периода наблюдения хирургически подтвержденный эндометриоз был выявлен у 11 903 участниц. Пациентки с верифицированным эндометриозом имели повышенный риск инфаркта миокарда (ОР = 1,52; 95%-ный ДИ: 1,17–1,98), ангиографически подтвержденной стенокардии (ОР = 1,91; 95%-ный ДИ: 1,59–2,29), операций аортокоронарного шунтирования, процедур коронарной ангиопластики/стентирования (ОР = 1,35; 95%-ный ДИ: 1,08–1,69) и других комбинированных проявлений ИБС (ОР = 1,62; 95%-ный ДИ: 1,39–1,89) независимо от демографических, антропометрических показателей, семейного анамнеза, репродуктивных факторов и особенностей образа жизни.

Можно предположить, что повышение риска ИБС у женщин с эндометриозом связано не с самим заболеванием, а с увеличением частоты хирургических операций — гистерэктомии и овариоэктомии. Однако авторы исследования подсчитали, что только в 42% случаев рост риска ИБС можно связать с проведением этих операций [4]. Небезынтересно отметить, что ОР комбинированных конечных точек ИБС

был наиболее высоким у женщин в возрасте  $\leq 40$  лет (ОР = 3,08; 95%-ный ДИ: 2,02–4,70). В последующем он несколько снижался с увеличением возраста: в интервале 40–50 лет ОР составил 1,65 (95%-ный ДИ: 1,35–2,02); 50–55 лет — 1,44 (95%-ный ДИ: 1,07–1,94); в возрасте старше 55 лет — 0,98 (95%-ный ДИ: 0,56–1,72) [4].

Приведенные сведения важны для оценки смертности от ССЗ в последние годы. Результаты нового исследования, проведенного под эгидой Национального института здоровья США, показали, что летальность от ИБС среди людей старше 65 лет постепенно снижалась с 1979 по 2011 г. Однако у лиц моложе 55 лет, особенно у женщин, такая тенденция не прослеживалась [16].

По мнению некоторых экспертов, эти данные могут указывать на реальное влияние эндометриоза на риск ССЗ в общемировом масштабе, принимая во внимание его основные патогенетические механизмы [17]. Авторы NHS II выдвигают гипотезу о том, что эндометриоз играет важную роль в развитии ССЗ именно у молодых женщин, которые хотя еще и «не накопили» многие общеизвестные факторы риска ССЗ, но живут в условиях хронического субклинического воспаления и оксидативного стресса [4]. По-видимому, эндометриоз можно добавить к числу известных факторов риска ССЗ у женщин. В связи с этим пациентки с эндометриозом должны быть информированы о возможном повышении сердечно-сосудистого риска уже в молодом возрасте, о необходимости пересмотра образа жизни и динамического врачебного наблюдения с целью сохранения своего здоровья.

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭНДОМЕТРИОЗА С НЕКОТОРЫМИ ФОРМАМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОБРАЗОВАНИЙ

Многие клиничко-патологические и молекулярно-генетические характеристики эндометриоза напоминают неопластический процесс, включая склонность к инвазивному росту и наличие определенного потенциала к малигнизации. Эндометриоз может появиться на фоне полиморфизма (наследственного или приобретенного вследствие воздействий внешней среды) ряда генов. Это характерно, впрочем, и для спорадических форм рака. Некоторые авторы полагают, что эндометриоз-ассоциированный рак яичника возникает из так называемого атипичного эндометриоза — некоторой промежуточной формы между эндометриозом и раком [18]. Согласно другой теории, эндометриоз вовсе не является предраковым заболеванием как таковым, он просто имеет общие экологические, гистологические, иммунологические и генетические характеристики с онкологическими заболеваниями. В микросреде эндометриоза и рака присутствуют одни и те же факторы роста и цитокины, происходят схожие мутации в генах *PTEN*, *ARID1A*, *p53* и др. [19].

В последнее время особое внимание уделяется вопросу возможного роста риска различных форм рака при эндометриозе. В целом повышение вероятности малигнизации очагов эндометриоза разной локализации невысоко (примерно 0,9%), однако риск рака яичника увеличивается приблизительно в 2 раза [5, 20]. В проведенном в Дании крупном исследовании было выявлено повышение риска рака и пограничных опухолей яичника в 3–8 раз у женщин со сниженной фертильностью и эндометриозом [21]. Если в популяции в целом самыми частыми бывают серозные опухоли (55%), а эндометриоидные и светлоклеточные встречаются в 14% и 6% случаев соответственно, то по своим гистопатологическим характеристикам связанный с эндометриозом

рак в 40–55% случаев оказывается эндометриоидным и в 20–40% — светлоклеточным [5, 22]. Не обнаружена корреляция между эндометриозом и риском развития муцинозного и низкодифференцированного серозного инвазивного рака яичников, как и пограничных опухолей этого типа.

Современный уровень знаний позволяет рассматривать рак яичников как собирательное понятие, включающее инвазивные новообразования, начинающие развиваться из различных тканей, особенно часто — из маточной трубы [23, 24]. При ежемесячной ретроградной менструации фимбриальные отделы маточных труб подвергаются оксидативному стрессу, индуцированному в том числе обменом железа, выделяющегося в результате гемолиза эритроцитов под влиянием макрофагов (гипотеза «непрерывной менструации») [25].

От 17% до 44% пациенток с эндометриозом имеют эндометриоидные кисты, после хирургического лечения которых отмечается высокий уровень рецидивов [26]. В исследовании T. Tobіuce и соавт. количество рецидивов эндометриомы среди женщин, не получавших гормональную терапию, в течение 5 лет наблюдения составило 28,7% [27]. Целью ретроспективного исследования H. Haraguchi и соавт. (n = 485) стало определение распространенности рака яичника после удаления эндометриом по данным медицинских карт [28]. Результаты показали, что рецидив эндометриомы произошел у 24,9% женщин, у 0,8% развился рак яичника, во всех случаях — из рецидивирующей эндометриомы [28]. В связи с этим особое внимание следует уделять пациенткам с рецидивом эндометриомы, они должны находиться под тщательным наблюдением врача.

В популяционном исследовании V. C. Kok и соавт. проанализирована база данных медицинского страхования [29]. В 2003 г. авторы выявили когорту пациенток с эндометриозом (n = 2266, включая 768 случаев «чистого» аденомиоза). В соотношении 1 : 4 они подобрали группу сравнения из женщин без этого заболевания (n = 9064). Состояние здоровья участниц было прослежено до обнаружения рака или до окончания исследования (декабрь 2008 г.). В целом данные о 9842 женщинах/лет с эндометриозом и 36 274 женщинах/лет контрольной группы показали повышение общего риска рака (OR = 1,8; 95%-ный ДИ: 1,4–2,4), рака яичника (OR = 4,56; 95%-ный ДИ: 1,72–12,11) и эндометрия (OR = 4,05; 95%-ный ДИ: 1,20–13,66). Отдельно рассматривался риск рака яичников среди женщин с эндометриомами (OR = 4,37; 95%-ный ДИ: 1,07–17,83). В группе пациенток с аденомиозом отмечено увеличение риска рака и яичников (OR = 5,50; 95%-ный ДИ: 1,95–15,50), и эндометрия (OR = 5,13; 95%-ный ДИ: 1,36–19,40). Высокий риск развития колоректального рака выявлен у женщин с аденомиозом и сопутствующим эндометриозом различной локализации (OR = 13,04; 95%-ный ДИ: 2,21–77,04). Связи между эндометриозом и раком молочной железы не обнаружено.

Авторы не отрицают существенные ограничения при проведении своего исследования, например недостаток информации о наличии родов, хотя этот фактор может оказать сильное влияние на величину оценки риска [29]. Что касается данных по раку эндометрия, то их можно считать неокончательными в связи с низким числом случаев заболевания в рассматриваемых исследованиях. Этот вопрос требует дальнейшего изучения [30].

Таким образом, наиболее частая форма эндометриоз-ассоциированного рака — рак яичников, составляющий примерно 80% всех случаев [5, 20]. У 20–25% женщин наблюдается экстрагенитальная локализация эндометриоз-

ассоциированного рака. Среди наиболее распространенных локализаций — ректосигмоидная область, толстая кишка, ректовагинальная перегородка, они являются наиболее частыми местами обнаружения глубокого эндометриоза [20, 22].

Был проведен обзор данных 14 оригинальных исследований. В них проанализирована связь эндометриоза и рака молочной железы, получены противоречивые результаты: в 6 исследованиях сообщено об умеренном увеличении риска, в 4 не было выявлено закономерностей, в остальных 4 зафиксировано снижение риска [30].

Значительный интерес представляют сведения, полученные в ходе вышеупомянутого проспективного исследования NHS II (n = 116 430), которое продолжалось с 1989 до 2013 г. [31]. Исходно у 5% женщин был диагностирован лапароскопически подтвержденный эндометриоз, спустя 24 года наблюдения у 3% от общего числа участниц обнаружили рак молочной железы. В целом анализ полученных данных не показал рост риска рака молочной железы при эндометриозе (OR = 0,96; 95%-ный ДИ: 0,88–1,06), как в пременопаузе (OR = 1,05; 95%-ный ДИ: 0,89–1,23), так и в постменопаузе (OR = 0,93; 95%-ный ДИ: 0,80–1,07). Однако при рассмотрении результатов в зависимости от рецепторного статуса опухолей оказалось, что у пациенток с эндометриозом выявлены 2,87 случая эстроген-рецептор-положительного/прогестерон-рецептор-отрицательного (ЭР+/ПР-) рака молочной железы на 10 000 женщин/лет по сравнению с участницами без эндометриоза (1,32/10 000 женщин/лет). Это свидетельствует о почти двукратном повышении риска ЭР+/ПР- рака молочной железы (OR = 1,90; 95%-ный ДИ: 1,44–2,50). Учитывая наблюдательный дизайн данного, хотя и крупномасштабного, исследования, авторы пришли к заключению, что полученные сведения следует трактовать с осторожностью, поскольку этот вопрос требует дальнейшего изучения [31].

Несмотря на крайне низкое число случаев выявления рака шейки матки у пациенток с эндометриозом, в некоторых исследованиях было обнаружено снижение риска данного заболевания. Скорее всего, это объясняется тем, что пациентки с эндометриозом вынуждены более часто посещать гинеколога [30].

Результаты обзора доступных данных позволяют заключить, что пациентки с эндометриозом имеют повышенный риск развития рака яичников, а также, возможно, рака молочной железы и колоректального рака. В рекомендациях Европейского общества по репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology) [32], Глобального консенсуса, достигнутого в Монпелье экспертами Всемирного общества по эндометриозу (World Endometriosis Society) [33] и в отечественных рекомендациях по эндометриозу [34] пока отсутствует указание обязательно проводить скрининг пациенток с эндометриозом на онкологические заболевания. Однако клиницисты должны быть информированы о возможных рисках и внимательнее относиться к женщинам, которых они нередко наблюдают в течение многих лет.

### АДЕКВАТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОМЕТРИОЗА — ВОЗМОЖНЫЙ КЛЮЧ К ПРОФИЛАКТИКЕ БУДУЩИХ СЕРЬЕЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Эктопические эндометриоидные поражения являются основными источниками системного воспаления, поэтому их удаление может существенно повлиять на профиль воспалительных реакций как на локальном, так и на системном

уровне. S. P. Monsanto и соавт. оценивали уровни цитокинов у больных эндометриозом (колониестимулирующего фактора, ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10 и др.) в плазме крови, эутопической ткани эндометрия и в перитонеальной жидкости [35]. Важно, что не только на локальном уровне, но и в плазме крови пациенток с эндометриозом уровни провоспалительных цитокинов были заметно выше, чем у здоровых женщин, и значительно снижались ко 2-й неделе после хирургического вмешательства. Однако нужно отметить, что значение системных факторов воспаления при эндометриозе и транзиторная природа воспалительных реакций не исключают возможности рецидивов после хирургического лечения. Это видно по результатам исследования S. P. Monsanto и соавт., когда уровни указанных веществ начинали опять повышаться уже к 3-му месяцу после операции [35].

К сожалению, далеко не всегда удается устранить все имеющиеся очаги заболевания, в которых в послеоперационном периоде может сохраниться воспалительный процесс. Попытка полного удаления эндометриоза «любуй ценой», особенно при глубоком инфильтративном процессе, может представлять значительные технические трудности и привести к тяжелым осложнениям. Частота рецидивов заболевания после хирургического лечения составляет 15–21% через 1–2 года, 36–47% через 5 лет и 50–55% вплоть до 7 лет наблюдения. Наиболее высокий процент рецидивов обычно наблюдается при распространенной форме эндометриоза, особенно при невозможности удаления всех глубоких очагов [36].

Медикаментозная терапия, проводимая после хирургического лечения, используется для повышения его эффективности и профилактики рецидивов. В то же время становится все более ясным, что короткий курс адъювантной гормональной терапии (3–6 месяцев) после операции имеет ограниченную эффективность или не приносит вообще никакой пользы, в частности при глубоких формах эндометриоза [37]. Появляется все больше данных, указывающих на необходимость назначения длительной супрессивной гормональной терапии. Современные гормональные препараты достаточно эффективны, безопасны, хорошо переносятся, относительно недороги и могут использоваться длительно. Это позволяет говорить о снижении затрат на повторные операции и связанные с ними осложнения.

Однако в контексте воспалительной природы эндометриоза вопрос правильного выбора препарата можно считать приоритетным. Для лечения эндометриоза одобрены три класса лекарственных средств: агонисты ГнРГ (аГнРГ), даназол и прогестагены [32]. В систематическом обзоре J. Brown и S. Farquhar (2014) представлен анализ данных 17 предыдущих обзоров с оценкой эффективности различных методов лечения у женщин с болью и снижением фертильности, обусловленными эндометриозом [38]. Были продемонстрированы преимущества ингибирующего действия на симптомы эндометриоза аГнРГ, внутриматочной системы с левоноргестрелом (хотя у нее нет зарегистрированных показаний для лечения эндометриоза) и даназола [38].

Без одобренных показаний для лечения эндометриоза традиционно применяются КОК [32–34]. В последние годы для его терапии предложены ингибиторы ароматазы [39]. В отличие от постменопаузы в репродуктивном возрасте эти средства должны применяться в комбинации с препаратами, подавляющими стероидогенез в яичниках. Такое лечение вряд ли оправданно, тем более что продемонстрирована

сходная эффективность комбинации летрозола и норэтистерона ацетата и монотерапии этим прогестином [39].

Биологической основой высокой клинической эффективности аГнРГ при лечении эндометриоза являются центральное ингибирующее воздействие и развитие состояния выраженной гипозестрогении, которое играет важную роль в регрессе очагов эндометриоза и купировании симптомов заболевания (тазовой боли, диспареунии, дисхезии, дизурии) [40]. Однако препараты этого класса не могут применяться длительно из-за возможных проблем, связанных с эстрогенным дефицитом (приливами, снижением минеральной плотности костной ткани и др.).

Часто в качестве средств терапии первой линии при эндометриозе используются КОК. Однако эндометриоз — эстроген-зависимое заболевание, поэтому у многих экспертов опасения вызывает наличие в составе КОК эстрогенного компонента [41]. Кроме того, есть данные, что КОК недостаточно эффективны для лечения хронической тазовой боли и диспареунии, которые нередко сохраняются после хирургического вмешательства [42]. В исследовании S. Charbon и соавт. [43] обозначена взаимосвязь между предыдущим использованием КОК как лечебного средства при первичной дисменорее и диагностированным в последующем эндометриозом, особенно его глубокой инвазивной формы, однако наблюдательный характер исследования не позволяет сделать четкие выводы о причинно-следственных связях.

Особую привлекательность для терапии эндометриоза и профилактики рецидивов после хирургического лечения имеют прогестагены [44]. В настоящее время наиболее действенным лекарственным средством длительного лечения различных форм эндометриоза, в том числе глубокой инфильтративной формы, считается диеногест (2 мг/сут) [45–50]. Доказано, что применение диеногеста эффективно, безопасно, хорошо переносится, относительно недорого, его можно использовать длительно, что снижает затраты на повторные операции и вызванные ими осложнения [45–50]. Поскольку эндометриоз связан с хроническим системным воспалением, представляется важным, что диеногест в дозе 2 мг/сут уменьшает экспрессию медиаторов воспаления (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8), находящихся под стимулирующим влиянием туморонекротического фактора  $\alpha$ , и ингибирует экспрессию Toll-подобных рецепторов 4-го типа [50, 51]. Диеногест ингибирует синтез и активность простагландина E<sub>2</sub>, который является основным медиатором клеточной пролиферации, инвазии, воспалительной активности и ангиогенеза [52]. В одном из новых систематических обзоров показано, что диеногест в дозе 2 мг/сут оказывает значительное воздействие на многочисленные факторы, определяющие воспалительную микросреду эндометриозидных поражений, и осуществляет тем самым контроль над процессами воспаления [53].

В контексте возможного повышенного риска ИБС у пациенток с эндометриозом представляется особо важным, что уровень эстрадиола на фоне лечения диеногестом сохраняется в пределах нижнего физиологического диапазона и не развиваются признаки и симптомы дефицита эстрогенов [54]. Как известно, эстрогены не только оказывают прямое атеропротективное влияние, но и снижают проявления эндотелиальной дисфункции, улучшают сосудистую реактивность, смягчают эффекты неспецифического воспаления, оксидативного стресса и других биомаркеров эндотелиальной дисфункции, вовлеченных в развитие характерной для эндометриоза жесткости артериальной стенки [14]. Таким



образом, диеногест позволяет поддерживать содержание эстрогенов на физиологическом уровне, обладая при этом мощным противовоспалительным эффектом, что теоретически может способствовать профилактике эндотелиальной дисфункции и субклинического атерогенеза у больных эндометриозом.

Что касается проблемы роста риска рака яичников у пациенток с эндометриозом, L. Del Pup и M. Veretta по результатам анализа данных основных информационных баз пришли к выводу, что диеногест может снижать риск эндометриоз-ассоциированного рака яичников путем ингибирования овуляции, мощного прогестагенного действия, подавления воспаления, снижения ангиогенеза, усиления процессов апоптоза [55]. Авторы полагают, что наличие гипотетического

профилактического влияния диеногеста на риск рака яичников можно использовать в качестве дополнительного аргумента для мотивации пациенток к долгосрочной терапии этим препаратом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Главная задача врача состоит в том, чтобы как можно раньше выявить пациенток с эндометриозом для проведения своевременного лечения, направленного на регресс очагов заболевания. Это позволит не только эффективно купировать симптомы и прогрессирование эндометриоза, но и, возможно, предупредить развитие заболеваний, являющихся основными причинами смерти женщин, а именно сердечно-сосудистых и некоторых форм онкологических болезней.

## ЛИТЕРАТУРА

- Lobo R. A., Davis S. R., De Villiers T. J., Gompel A., Henderson V. W., Hodis H. N. et al. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric*. 2014; 17(5): 540–56.
- Mosca L., Benjamin E. J., Berra K., Bezanson J. L., Dolor R. J., Lloyd-Jones D. M. et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women — 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123(11): 1243–62.
- Sourial S., Tempest N., Hapangama D. K. Theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int. J. Reprod. Med.* 2014; Article ID 179515.
- Mu F., Rich-Edwards J., Rimm E. B., Spiegelman D., Missmer S. A. Endometriosis and risk of coronary heart disease. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2016; 9(3): 257–64.
- Heidemann L. N., Hartwell D., Heidemann C. H., Jochumsen K. M. The relation between endometriosis and ovarian cancer — a review. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2014; 93(1): 20–31.
- U. S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999–2013 Incidence and Mortality Web-based Report. Atlanta: U. S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; 2016. [www.cdc.gov/uscs](http://www.cdc.gov/uscs)
- Go A. S., Mozaffarian D., Roger V. L., Benjamin E. J., Berry J. D., Baha M. J. et al. Heart disease and stroke statistics — 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 129(3): 399–410.
- Адамян Л. В., Фархат К. Н., Макиян З. Н., Савилова А. М. Молекулярно-биологическая характеристика эутопического и эктопического эндометрия (обзор литературы). *Пробл. репродукции*. 2015; 21(5): 8–16. [Adamyán L. V., Farkhat K. N., Makiyan Z. N., Savilova A. M. Molekulyarno-biologicheskaya kharakteristika eutopicheskogo i ektopicheskogo endometriya (obzor literatury). *Probl. reproduktivnoy*. 2015; 21(5): 8–16. (in Russian)]
- Burney R. O., Giudice L. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil. Steril.* 2012; 98(3): 511–19.
- Augoulea A., Alexandrou A., Creatsa M., Vrachnis N., Lambrinouadaki I. Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012; 286(1): 99–103.
- Donnez J., Binda M. M., Donnez O., Dolmans M. M. Oxidative stress in the pelvic cavity and its role in the pathogenesis of endometriosis. *Fertil. Steril.* 2016; 106(5): 1011–17.
- Melo A. S., Rosa-e-Silva J. C., Rosa-e-Silva A. C., Poli-Neto O. B., Ferriani R. A., Vieira C. S. Unfavorable lipid profile in women with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2010; 93(7): 2433–6.
- Santoro L., D'Onofrio F., Campo S., Ferraro P. M., Tondi P., Campo V. et al. Endothelial dysfunction but not increased carotid intima-media thickness in young European women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 2012; 27(5): 1320–6.
- Tani A., Yamamoto S., Maegawa M., Kunimi K., Matsui S., Keyama K. et al. Arterial stiffness is increased in young women with endometriosis. *J. Obstet. Gynaecol.* 2015; 35(7): 711–15.
- Koivisto T., Virtanen M., Hutri-Kähönen N., Lehtimäki T., Jula A., Juonala M. et al. Arterial pulse wave velocity in relation to carotid intima-media thickness, brachial flow-mediated dilation and carotid artery distensibility: the Cardiovascular Risk in Young Finns study and the Health 2000 survey. *Atherosclerosis*. 2012; 220(2): 387–93.
- Wilmot K. A., O'Flaherty M., Capewell S., Ford E. S., Vaccarino V. Coronary heart disease mortality declines in the United States from 1979 through 2011: Evidence for stagnation in young adults, especially women. *Circulation*. 2015; 132(11): 997–1002.
- Bougie O., Singh S. S. Real world implications of endometriosis and cardiac risk. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2016; 38(11): 1065–1067.
- Wei J.-J., William J., Bulun S. Endometriosis and ovarian cancer: a review of clinical, pathologic, and molecular aspects. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2011; 30(6): 553–68.
- Krawczyk N., Banys-Paluchowski M., Schmidt D., Ulrich U., Fehm T. Endometriosis-associated malignancy. *Geburtsh. Frauenheilk.* 2016; 76(2): 176–81.
- Kim H. S., Kim T. H., Chung H. H., Song Y. S. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *Br. J. Cancer*. 2014; 110(7): 1878–90.
- Buis C. C. M., van Leeuwen F. E., Mooij T. M., Burger C. W.; OMEGA Project Group. Increased risk for ovarian cancer and borderline ovarian tumours in subfertile women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 2013; 28(12): 3358–69.
- Pearce C. L., Templeman C., Rossing M. A., Lee A., Near A. M., Webb P. M. et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet. Oncol.* 2012; 13(4): 385–94.
- Dietl J., Wischhusen J., Hausler S. F. The post-reproductive Fallopian tube: better removed? *Hum. Reprod.* 2011; 26(11): 2918–24.
- Lee Y., Miron A., Drapkin R., Nucci M. R., Medeiros F., Saleemuddin A. et al. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *J. Pathol.* 2007; 211(1): 26–35.
- Mungenast F., Thalhhammer T. Estrogen biosynthesis and action in ovarian cancer. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2014; 5: 192.
- Muzii L., Di Tucci C., Di Felicianantonio M. Management of endometriomas. *Semin. Reprod. Med.* 2017; 35(1): 25–30.
- Tobieme T., Kotani Y., Takaya H., Nakai H., Tsuji I., Suzuki A. et al. Determinant factors of postoperative recurrence of endometriosis: difference between endometrioma and pain. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016; 205: 54–9.
- Haraguchi H., Kog K., Takamura M., Makabe T., Sue F., Miyashita M. et al. Development of ovarian cancer after excision of endometrioma. *Fertil. Steril.* 2016; 106(6): 1432–7.e2.
- Kok V. C., Tsai H. J., Su C. F., Lee C. K. The Risks for ovarian, endometrial, breast, colorectal, and other cancers in women with newly diagnosed endometriosis or adenomyosis: a population-based study. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2015; 25(6): 968–76.
- Kvaskoff M., Mu F., Terry K. L., Harris H. R., Poole E. M., Farland L. et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum. Reprod. Update*. 2015; 21(4): 500–16.
- Farland L. V., Tamimi R. M., Eliassen A. H. Laparoscopically confirmed endometriosis and breast cancer in the Nurses' Health Study II. *Obstet. Gynecol.* 2016; 128(5): 1025–103.
- Dunselman G. A., Vermeulen N., Becker C., Calhaz-Jorge C., D'Hooghe T., De Bie B. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 2014; 29(3): 400–12.

33. Johnson N. P., Hummelshoj L.; World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum. Reprod.* 2013; 28(6): 1552–68.
34. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных. М.; 2013. 86 с. [Endometrioz: diagnostika, lechenie i reabilitatsiya. Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh. M.; 2013. 86 s. (in Russian)]
35. Monsanto S. P., Edwards A. K., Zhou J., Nagarkatti P., Nagarkatti M., Young S. L. et al. Surgical removal of endometriotic lesions alters local and systemic proinflammatory cytokines in endometriosis patients. *Fertil. Steril.* 2016; 105(4): 968–77.
36. Vercellini P., Somigliana E., Viganò P., De Matteis S., Barbara G., Fedele L. Post-operative endometriosis recurrence: a plea for prevention based on pathogenetic, epidemiological and clinical evidence. *Reprod. Biomed. Online.* 2010; 21(2): 259–65.
37. Somigliana E., Busnelli A., Benaglia L., Viganò P., Leonardi M., Paffoni A. et al. Postoperative hormonal therapy after surgical excision of deep endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017; 209: 77–80.
38. Brown J., Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 3: CD009590.
39. Ferrero S., Gillott D. J., Venturini P. L., Remorgida V. Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2011; 9: 89.
40. Андреева Е. Н., Яроцкая Е. Л., Адамян Л. В. Клинический профиль российских пациенток с диагнозом «генитальный эндометриоз», получающих лечение агонистом гонадотропного рилизинг-гормона. Результаты российского открытого многоцентрового наблюдательного исследования. *Пробл. репродукции.* 2011; 17(2): 50–62. [Andreeva E. N., Yarotskaya E. L., Adamyan L. V. Klinicheskii profil' rossiiskikh patsientok s diagnozom «genital'nyi endometrioz», poluchayushchikh lechenie agonistom gonadotropnogo rilizing-gormona. Rezul'taty rossiiskogo otkrytogo mnogotsentrovogo nablyudatel'nogo issledovaniya. *Probl. reprodukcii.* 2011; 17(2): 50–62. (in Russian)]
41. Casper R. F. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil. Steril.* 2017; 107(3): 533–6.
42. Seracchioli R., Mabrouk M., Manuzzi L., Vicenzi C., Frascà C., Elmakky A. et al. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis. *Hum. Reprod.* 2009; 24(11): 2729–35.
43. Chapron C., Souza C., Borghese B., Lafay-Pillet M. C., Santulli P., Bijaoui G. et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. *Hum. Reprod.* 2011; 26(8): 2028–35.
44. Angioni S., Cofelice V., Pontis A., Tinelli R., Socolov R. New trends of progestins treatment of endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.* 2014; 30(11): 769–73.
45. Yela D. A., Kajikawa P., Donati L., Cursino K., Giraldo H., Benetti-Pinto C. L. Deep infiltrating endometriosis treatment with dienogest: a pilot study. *JEPPD.* 2015; 7(1): 33–7.
46. Sugimoto K., Nagata C., Hayashi H., Yanagida S., Okamoto A. Use of dienogest over 53 weeks for the treatment of endometriosis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2015; 41(12): 1921–6.
47. Ota Y., Andou M., Yanai S., Nakajima S., Fukuda M., Takano M. et al. Long-term administration of dienogest reduces recurrence after excision of endometrioma. *JEPPD.* 2015; 7(2): 63–7.
48. Adachi K., Takahashi K., Nakamura K., Otake A., Sasamoto N., Miyoshi Y. et al. Postoperative administration of dienogest for suppressing recurrence of disease and relieving pain in subjects with ovarian endometriomas. *Gynecol. Endocrinol.* 2016; 32(8): 646–9.
49. Morotti M., Sozzi F., Remorgida V., Venturini P. L., Ferrero S. Dienogest in women with persistent endometriosis-related pelvic pain during norethisterone acetate treatment. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014; 183: 188–92.
50. de Paula A. M., Lopes L. A., Baracat E. C., Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015; 292(3): 523–9.
51. Mita S., Shimizu Y., Notsu T., Imada K., Kyo S. Dienogest inhibits Toll-like receptor 4 expression induced by costimulation of lipopolysaccharide and high-mobility group box 1 in endometrial epithelial cells. *Fertil. Steril.* 2011; 96(6): 1485–89.e4.
52. Shimizu Y., Mita S., Takeuchi T., Notsu T., Mizuguchi K., Kyo S. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits prostaglandin E2 production and aromatase expression by human endometrial epithelial cells in a spheroid culture system. *Steroids.* 2011; 76(1–2): 60–7.
53. Grandi G., Mueller M., Bersinger N. A., Cagnacci A., Volpe A., McKinnon B. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. *Inflamm. Res.* 2016; 65(3): 183–92.
54. Strowitzki T., Faustmann T., Gerlinger C., Schumacher U., Ahlers C., Seitz C. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program. *Int. J. Women's Health.* 2015; 7: 393–401.
55. Del Pup L., Beretta M. As dienogest effectively suppresses endometriosis, could it also reduce endometriosis associated ovarian cancers? A further motivation for long-term medical treatment. *World Cancer Res. J.* 2015; 2(2): e526. ■

Библиографическая ссылка:

Чернуха Г. Е., Ильина Л. М., Павлович С. В. Эндометриоз — фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и некоторых форм злокачественных образований // Доктор.Ру. 2017. № 3 (132). С. 43–48.

Citation format for this article:

Chernukha G. Ye., Ilyina L. M., Pavlovich S. V. Endometriosis As a Risk Factor for Cardiovascular Disorders and Certain Malignancies. *Doctor.Ru.* 2017; 3(132): 43–48.

# Мультицелевой подход к терапии рака яичников

Г. Т. Сухих<sup>1</sup>, Л. А. Ашрафян<sup>2</sup>, В. И. Киселев<sup>3</sup>, Е. В. Герфанова<sup>2</sup>, О. И. Алешикова<sup>2</sup>, И. Б. Антонова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва

<sup>2</sup> Российский научный центр рентгенодиагностики, г. Москва

<sup>3</sup> Институт биохимической физики имени Н. М. Эмануэля, г. Москва



Оригинальная  
статья

**Цель работы:** повышение эффективности стандартной комбинированной терапии больных раком яичников (РЯ) путем включения в схему основного лечения мультицелевых препаратов, содержащих индол-3-карбинол (I3C) и сочетание I3C с эпигаллокатехин-3-галлатом (EGCG).  
**Материалы и методы.** В исследование вошли 284 пациентки, проходившие обследование и лечение распространенного (III стадии) серозного РЯ, сопровождающегося асцитом и/или плевритом. Участниц исследования разделили на 5 групп. Во всех группах использовался общепринятый вариант комбинированного лечения, включающий стандартную полихимиотерапию (ПХТ) по схемам TP, TC, DC и циторедуктивную операцию в наиболее оптимальном возможном объеме.

При этом у пациенток 1–3-й групп хирургической операции предшествовала неoadъювантная химиотерапия (НАХТ) (2–4 курса) с заблаговременным и пролонгированным приемом препаратов I3C (Индинол Форто) (для 1-й группы, n = 46) и его сочетания с EGCG (Промисан) (для 2-й и 3-й групп, n = 76 и n = 42 соответственно). Кроме того, пациентки 3-й группы после курса НАХТ и последующего оперативного вмешательства получали пролонгированную ПХТ. В качестве контрольных были приняты 2 группы больных асцитной формой серозного РЯ III стадии, в схему лечения которых не были включены препараты I3C. Пациентки 1-й группы сравнения (n = 40) проходили лечение по стандартной методике: циторедуктивная операция и 6 курсов адъювантной химиотерапии (АХТ); пациентки 2-й группы сравнения (n = 80) — по схеме: НАХТ, операция и 6 курсов АХТ.

**Результаты.** Включение в схему НАХТ распространенного серозного РЯ препаратов I3C и его сочетания с EGCG существенно увеличивает эффективность лечения, а также повышает возможность реализации оптимально условно радикального хирургического лечения. Применение препаратов I3C и его комбинации с EGCG в составе стандартной комбинированной терапии серозного РЯ практически исключает асцитный вариант рецидива; способствует сохранению чувствительности опухоли к 1-й линии химиотерапии у большинства больных; позволяет более широко использовать повторные хирургические вмешательства, что расширяет спектр возможных вариантов лечения при рецидивах РЯ.

Большинство пациенток без прогрессирования РЯ, помимо стандартной терапии, получали препараты I3C (17,4% из группы 1), I3C и EGCG (19,7% из группы 2) и их комбинацию с пролонгированной ПХТ (21,4% из группы 3). В группах сравнения 1 и 2 количество больных без прогрессирования — 5,0% и 2,5% соответственно.

Медиана 5-летней выживаемости составила 60 месяцев в группах 1–3, 46 месяцев в группе сравнения 1 и 44 месяца в группе сравнения 2.

**Заключение.** Прием препаратов I3C и сочетание I3C с EGCG дополнительно к стандартной комбинированной терапии РЯ способствовал повышению ее эффективности путем формирования условий для достижения более длительной безрецидивной и общей продолжительности жизни.

**Ключевые слова:** рак яичников, опухолевая стволовая клетка, воспаление, асцит, индол-3-карбинол, эпигаллокатехин-3-галлат.

## Multitarget Therapeutic Approach to Ovarian Cancer

G. T. Sukhikh<sup>1</sup>, L. A. Ashrafyan<sup>2</sup>, V. I. Kiselev<sup>3</sup>, Ye. V. Gerfanova<sup>2</sup>, O. I. Aleshikova<sup>2</sup>, I. B. Antonova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> V. I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

<sup>2</sup> Russian Scientific Center of Roentgeno-Radiology, Moscow

<sup>3</sup> N. M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Moscow



Original  
Paper

**Objective of the Paper:** To improve the efficacy of standard combination treatment for ovarian cancer (OC) by adding multitarget medications containing indole-3-carbinol (I3C) with or without epigallocatechin-3-gallate (EGCG) to the background regimen.

**Materials and Methods:** The study included 284 patients who had been examined and treated for advanced (stage III) serous OC associated with ascites and/or pleuritis. Study participants were divided into five groups. In all groups, women received conventional combination treatment, including standard polychemotherapy (PCT) — TP, TC or DC regimens — and the most optimal surgical cytoreduction.

In groups 1, 2, and 3, patients also received 2 to 4 cycles of neoadjuvant chemotherapy (NACT) and prolonged treatment with I3C (Indinol Forto) alone (group 1, n = 46) or with EGCG (Promisan) (groups 2 and 3, n = 76 and n = 42, respectively), which was started well before surgery.

In group 3, NACT and subsequent surgery were followed by prolonged PCT.

Two control groups included patients with stage III serous OC associated with ascites. These patients did not receive I3C medications.

In control group 1 (n = 40), patients received conventional treatment: surgical cytoreduction and 6 cycles of adjuvant chemotherapy (ACT).

In control group 2 (n = 80), patients underwent NACT, surgery and 6 cycles of ACT.

**Study Results:** Addition of I3C with or without EGCG to NACT used for advanced serous OC significantly improves treatment outcomes and increases the chances to provide optimal relatively radical surgical treatment. Using I3C with or without EGCG as part of conventional combination treatment for serous OC makes relapses of ascites very unlikely; maintains tumor sensitivity for first-line chemotherapy in most patients; and allows for a wider use of repeat surgery, which expands the range of treatment options available for patients with relapsed OC. In addition to conventional treatment, most women without disease progression received I3C (17.4% in group 1), I3C and EGCG (19.7% in group 2) or a combination of these medications with prolonged PCT (21.4% in group 3). In control groups 1 and 2, the percentage of patients without disease progression was 5.0% and 2.5%, respectively. The median 5-year survival was 60 months in groups 1, 2, and 3 and 46 and 44 months in control groups 1 and 2, respectively.

**Conclusion:** When used together with conventional combination treatment for OC, I3C medications with or without EGCG helped improve the efficacy of conventional treatment, allowing for an increase in relapse-free and overall survival.

**Keywords:** ovarian cancer, tumor stem cell, inflammation, ascites, indole-3-carbinol, epigallocatechin-3-gallate.

Алешикова Ольга Ивановна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории раннего канцерогенеза, профилактики, диагностики и комбинированного лечения рака женских репродуктивных органов ФГБУ РНЦРР Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. E-mail: Olga.aleshikova@gmail.ru  
(Окончание на с. 50.)



В современном мире борьба с онкологическими заболеваниями основана на фундаментальных принципах медицины — активной профилактике, ранней диагностике и эффективной терапии.

Рак яичников (РЯ) не является исключением и представляет собой тот злокачественный процесс, в отношении которого не достигнут должный уровень ни по одному из обозначенных пунктов. Это обусловлено отсутствием общепринятой концепции, позволяющей полноценно описать механизмы канцерогенеза при РЯ. В результате для него отмечается самый высокий показатель смертности среди онкогинекологической патологии [1–3].

В последние годы наши знания о патогенезе и инициации неопролиферативных процессов значительно приумножились, и в обиход врачей-онкологов вошли такие понятия, как персонифицированная медицина, таргетная терапия, опухолевая стволовая клетка (ОСК), эпигенетические модификации и многие другие. Тем не менее, несмотря на мощный прогресс молекулярной биологии в понимании многих аспектов канцерогенеза, РЯ продолжает оставаться заболеванием, при котором практические приемы лечения существенно отстают от научных достижений.

Патогенетический сценарий РЯ имеет ряд важных моментов, которые следует четко обозначить. Основным фактором развития хронического воспаления и пролиферации является травма поверхностного эпителия яичника, обусловленная овуляцией. Ключевой момент, переводящий хронический пролиферативно-воспалительный процесс в новое качественное русло, сопряжен с включением в пролиферативный импульс мутагенной стволовой клетки [4].

При этом возможны два варианта его дальнейшего развития. Если покровный эпителий представлен мезотелиальным компонентом, то формируется единый пролиферативный сигнал, обеспечивающий обширное опухолевое поле на самых ранних этапах канцерогенеза, — формируется I вариант РЯ. Если же покровный эпителий сформирован производными Мюллера эпителия, то изначально имеет место относительно локализованный опухолевый процесс в зоне яичников, постепенно распространяющийся на всю поверхность малого таза и далее по брюшной полости, — II вариант РЯ (рис. 1).

Колоссальный массив накопленной на сегодня информации позволяет однозначно утверждать, что процесс развития первичного РЯ и особенно его рецидивных и метастатических форм идеально описывается моделью канцерогенеза, основанной на концепции ОСК. Активированные овариальные ОСК, содержащиеся в опухолевых очагах, а также в асците у больных РЯ, имеют все характерные свойства ОСК: соответствующий молекулярно-генетический портрет, способность к самообновлению и дифференцировке,

повышенную туморогенную, метастаз-образующую активность и устойчивость к химиотерапии [5–9]. Современная методическая и инструментальная база позволяет не только детально изучить и охарактеризовать содержащиеся в асците при РЯ клеточные популяции и растворимые провоспалительные факторы, но и воспроизвести модельные эксперименты, адекватно описывающие в условиях *in vitro* и *in vivo* все этапы опосредованной асцитом опухолевой прогрессии: от образования туморогенных опухолевых сфероидов из ОСК в условиях провоспалительного микроокружения до последующей их интраперитонеальной диссеминации и формирования вторичных опухолевых очагов.

С большой степенью вероятности можно утверждать, что в организме больной РЯ имеет место следующая последовательность событий [10–12]. На момент установления диагноза в перитонеальной жидкости (безасцитные формы РЯ) или в асците (асцитные формы РЯ) имеется некоторое количество овариальных ОСК, преимущественно в виде опухолевых сфероидов (рис. 2). После проведенного начального лечения (эвакуации асцита) основная часть овариальных ОСК естественным образом удаляется, однако оставшаяся часть, пополняемая за счет ОСК, диссеминированных из первичного опухолевого очага или перепрограммированных из нестволовых опухолевых клеток, сохраняет жизнеспособность. Далее эти ОСК в ходе цикловой неоадьювантной и/или лечебной полихимиотерапии стандартными противоопухолевыми препаратами неизбежно приобретают химиорезистентность, а также повышенную туморогенную и метастатическую активность, проходя процесс эпителиально-мезенхимального перехода (EMT).

При этом в начале курса химиотерапии ОСК асцита относительно неагрессивны, имеют низкую скорость пролиферации и проявляют чувствительность к стандартным противоопухолевым препаратам. Однако с каждым курсом химиотерапии содержащиеся в асците ОСК становятся все более агрессивными.

Рис. 1. Патогенетические варианты рака яичников



Антонова Ирина Борисовна — д. м. н., заведующая лабораторией раннего канцерогенеза, профилактики, диагностики и комбинированного лечения рака женских репродуктивных органов ФГБУ РНЦРР Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. E-mail: iran24@yandex.ru

Ашрафян Лев Андреевич — академик РАН, д. м. н., профессор, заведующий отделом раннего канцерогенеза, профилактики, диагностики и комбинированного лечения рака женских репродуктивных органов ФГБУ РНЦРР Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. E-mail: levaa2004@yahoo.com

Герфанова Евгения Викторовна — аспирант ФГБУ РНЦРР Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. E-mail: evgeniyagerf@gmail.com

Киселев Всеволод Иванович — член-корреспондент РАН, д. б. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУН «ИБХФ им. Н. М. Эмануэля» РАН. 119334, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4. E-mail: vkis10@mail.ru

Сухих Геннадий Тихонович — академик РАН, д. м. н., профессор, директор ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: g\_sukhikh@oparina4.ru (Окончание. Начало см. на с. 49.)

Рис. 2. Онкосфероиды [13]



Следующий за этим период ремиссии, кажущийся врачу и пациентке спокойным и благополучным, на самом деле является более или менее непродолжительным временным промежутком, в течение которого происходит стремительное увеличение количества (пролиферация) высокотуморогенных метастаз-образующих овариальных ОСК, ставших таковыми в результате химиотерапевтического лечения. При этом рост числа агрессивных опухолевых клеток в брюшной полости стимулирует постоянное накопление перитонеальной жидкости, что, в свою очередь, способствует все более обширной диссеминации.

В итоге количество и туморогенность овариальных ОСК в растущем объеме асцита достигают драматических значений. Активированные сфероиды, перемещающиеся с током перитонеальной жидкости, контактируют с клетками мезотелиального слоя, выстилающего органы брюшной полости, после чего следует дезагрегация сфероидов на отдельные клетки и инициируется процесс ЕМТ, следствием которого становится колонизация мезотелия и образование вторичных опухолевых очагов — рецидивов и/или метастазов.

В некоторых случаях такие рецидивные опухоли могут сохранять чувствительность к препаратам стандартной химиотерапии, используемым при лечении РЯ. Однако в конце концов при формировании последующих опухолевых рецидивов содержание ОСК с каждым курсом химиотерапии возрастает, развивается абсолютная опухолевая химиорезистентность с неизбежным летальным исходом.

Полученные к настоящему времени данные позволяют уверенно говорить о том, что овариальные ОСК на разных этапах обратимого перехода от дормантности к максимальной туморогенной и метастатической активности имеют разный молекулярно-генетический портрет, варибельность которого дополнительно усиливается вследствие разнообразия гисто-/фенотипов и клинических вариантов РЯ у разных пациенток [14].

Таким образом, проблема эффективной терапии РЯ сопряжена с решением ряда ключевых задач. В первую очередь, необходимо наряду со стандартной противоопухолевой терапией, элиминирующей основной массив опухолевой клеточной популяции, мощно ингибировать функциональную активность овариальных ОСК. Немаловажно предусмотреть блокаду основной провоспалительной ниши — асцита, в зоне которого опухоль развивается и приобретает множественное качественное разнообразие, обеспечивающее дальнейшую прогрессию — метастазирование. Только при использовании препаратов, подавляющих воспаление и активность ОСК, в процессе комбинированного лечения, а также в виде монотерапии после окончания лечения у врача-онколога появляется возможность как максимум исключить рецидив злокачественной опухоли, а как минимум,

если такой рецидив все-таки возникает, не дать развиваться опухолевой резистентности (т. е. сохранить чувствительность опухоли к стандартной химиотерапии).

В течение последних нескольких лет были опубликованы сотни работ, в которых для ряда новых соединений, а также для некоторых ранее известных лекарственных препаратов, применяемых для лечения заболеваний неопухолевого генеза, была продемонстрирована ингибирующая активность в отношении овариальных ОСК [15, 16]. Среди известных противоопухолевых соединений растительного происхождения особого внимания заслуживают пищевой индол — индол-3-карбинол (I3C), его метаболит-3,3'-дииндолилметан (DIM) и флавоноид эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG). К настоящему моменту всесторонне изучена и подробно описана мультитаргетная противоопухолевая активность I3C, DIM и EGCG в отношении опухолей различного происхождения [17–19], в том числе и РЯ [20–25], а также обнаружена способность DIM [26, 27] и EGCG [28–31] селективно ингибировать активность ОСК. Избирательное ингибирующее действие DIM и EGCG на ОСК обусловлено способностью данных веществ специфически блокировать ключевые молекулярные мишени самих ОСК, а также растворимые факторы ниши, являющиеся компонентами сигнальных каскадов, ответственных за жизнеспособность и туморогенные свойства ОСК, в том числе их химиорезистентность и метастатическую активность.

**Цель нашего исследования:** повышение эффективности стандартной комбинированной терапии больных РЯ путем включения в схему основного лечения мультитаргетных препаратов, содержащих I3C и сочетание I3C с EGCG.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с заявленной целью в исследование были включены 284 пациентки, проходившие обследование и лечение в ФГБУ РНЦРР Минздрава России по поводу распространенного (III стадии) серозного РЯ, сопровождающегося асцитом и/или плевритом.

Возраст больных РЯ варьировал от 39 до 76 лет и в среднем составил  $55,2 \pm 1,5$  года. Мы располагали всеми необходимыми клиническими, лабораторными данными и информацией о продолжительности жизни этих пациенток.

У всех женщин использовали общепринятый вариант комбинированного лечения впервые установленного РЯ, включающий стандартную химиотерапию 1-й линии по схемам TP, TC, DC и хирургическое вмешательство, подразумевающее экстирпацию матки с придатками вместе с субтотальной резекцией большого сальника и максимальным удалением диссеминированных опухолевых очагов.

Участниц исследования разделили на пять групп. У пациенток в группе 1 ( $n = 46$ ) стандартное комбинированное лечение сопровождалось пероральным приемом I3C

в суточной дозе 400 мг (по 200 мг 2 раза в сутки в виде препарата Индинол Форто) за 7–14 дней каждый день до начала неoadьювантной химиотерапии (НАХТ) и продолжалось вплоть до завершения наблюдения.

В группе 2 (n = 76) схема лечения была аналогичной, но с той разницей, что пациентки дополнительно к пероральному приему I3C 400 мг в сутки получали EGCG в дозе 280 мг в сутки (по 140 мг 2 раза в день) в виде препарата Промисан.

В группе 3 (n = 42) после традиционного лечения, включавшего НАХТ, женщинам проводили пролонгированную полихимиотерапию (ПХТ): отсроченные курсы по схемам TP, TC, DC через каждые 8 недель в течение 3 лет. За 7–14 дней до начала НАХТ и далее на протяжении всего периода лечения и наблюдения пациентки группы 3 также перорально получали I3C 400 мг в сутки и EGCG в дозе 280 мг в сутки в виде препарата Промисан.

В качестве контрольных были приняты две группы больных асцитной формой серозного РЯ III стадии, в схему лечения которых не входили препараты I3C, EGCG и/или пролонгированная ПХТ.

Пациентки из группы сравнения 1 (n = 40) проходили лечение по стандартной методике: хирургическое вмешательство и 6 курсов адьювантной химиотерапии (АХТ) по схемам TP, TC, DC. Данная группа была введена в исследование ввиду активных диспутов относительно увеличения общей и безрецидивной выживаемости при отказе от НАХТ.

Пациентки из группы сравнения 2 (n = 80), помимо хирургического лечения, получали химиотерапию по схемам TP, TC, DC и в адьювантном (6 курсов), и в неoadьювантном (2–3 курса) режимах.

После завершения первичного лечения мониторинг состояния участниц осуществляли каждый месяц в течение первого года наблюдения (0–12 месяцев); в период со второго по третий год наблюдения — не реже чем один раз в 3–4 месяца (12–36 месяцев); далее каждые 6 месяцев в 4-й и 5-й годы (37–60 месяцев), при условии, что не было прогрессирования основного заболевания или других причин, требующих более частого контроля и дообследования.

Прогрессирование заболевания диагностировали с использованием различных методов лучевой визуализации (УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ, ПЭТ/КТ) и клинично-лабораторных исследований (определения уровня онкомаркера СА-125), основываясь на критериях Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) версии 1.1, Gynecologic Cancer InterGroup, и датировали числом, месяцем и годом обследования, впервые его выявившего.

Временной промежуток от момента начала лечения до прогрессирования или смерти по любой причине, включая токсические осложнения, был обозначен как безрецидивная выживаемость.

Последующая терапия РЯ осуществлялась согласно общепринятым схемам в зависимости от локализации рецидивов, времени до прогрессирования и индивидуальных характеристик пациенток, с применением химиотерапевтического (преимущественно), хирургического или лучевого методов по отдельности или в сочетании.

Продолжительность жизни рассчитывали от дня постановки диагноза до даты последнего наблюдения/смерти. Срок наблюдения за участницами исследования составил 5 лет (60 месяцев) или меньше в случае летального исхода. Для женщин с ограниченными сроками наблюдения проводилось определение дожития стандартным статистическим

методом (по Каплану — Мейеру). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Достижение максимально возможной продолжительности жизни наибольшим числом пациенток и поддержание должного ее качества независимо от исследуемой группы были приоритетом в нашей работе.

Эффективность терапии больных РЯ регулярно оценивали, полученные данные резюмировали как непосредственно по завершении каждого этапа первичного лечения, так и через отдаленные периоды: после пролонгированной химиотерапии, по истечении установленного срока наблюдения (60 месяцев).

Эффективность НАХТ обосновывали динамикой уровня СА-125 — согласно критерию Rustin и ответом опухоли в соответствии с критериями RECIST.

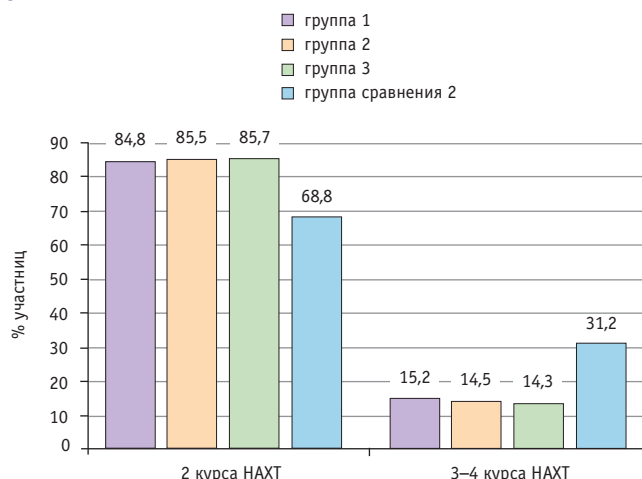
Уменьшение уровня СА-125 после 2 курсов ПХТ на 25% и после 3 курсов на 50% говорит о высокой эффективности НАХТ, оно наблюдалось у участниц всех групп. Тем не менее в группах 1–3 (среди принимавших I3C) положительную динамику регистрировали чаще, она была более выражена и достигалась меньшим числом курсов НАХТ, чем в группе сравнения 2 (рис. 3).

Динамика снижения уровня онкомаркера СА-125 после 2 курсов НАХТ в группах 1–3 оказалась приблизительно одинаковой: 91,3%, 90,5% и 90,0% соответственно. Это выше среднего показателя в группе сравнения 2 (79,9%; при сравнении с группами 1–3  $p < 0,05$ ).

Средние показатели СА-125 после 2 курсов НАХТ в группах 1–3:  $50,5 \pm 17,4$  Ед/мл,  $53,3 \pm 21,3$  Ед/мл и  $58,3 \pm 31,4$  Ед/мл соответственно, в группе сравнения 2 —  $108,4 \pm 27,4$  Ед/мл.

Таким образом, количество пациенток, которым потребовалось проведение 3-го или 4-го курса НАХТ для достижения оптимального результата и ассоциированного с ним уровня СА-125, оказалось ниже в группах 1–3: 15,2%, 14,5%, 14,3% соответственно, против 31,2% в группе сравнения 2 (при сравнении с группами 1–3  $p < 0,05$ ). Снижение числа курсов НАХТ способствовало уменьшению проявления цитотоксических реакций.

Рис. 3. Число курсов неoadьювантной химиотерапии (НАХТ), необходимое для достижения оптимальных результатов, в исследуемых группах





По окончании этапа НАХТ средний уровень СА-125 достиг или был ниже порогового значения в группе 1 ( $31,5 \pm 26,1$  Ед/мл), незначительно превышал норму и находился в области так называемой «серой шкалы» в группах 2 и 3 ( $37,7 \pm 14,3$  Ед/мл и  $42,3 \pm 22,1$  Ед/мл соответственно), в группе сравнения 2 данный показатель составил  $68,7 \pm 35,4$  Ед/мл. В группе сравнения 1 уровень СА-125 оставался по-прежнему высоким ( $589,6 \pm 24,3$  Ед/мл), НАХТ не проводилась.

Клиническими проявлениями маркерной (диагностированной в лабораторных условиях) эффективности НАХТ стали исчезновение асцита, уменьшение опухолевых очагов в размерах, их меньшая диссеминация, что позволило на следующем этапе выполнить операцию в наиболее полном объеме и снизить риск послеоперационных осложнений.

Согласно шкале RECIST и данным, полученным обозначенными методами лучевой диагностики, после НАХТ у большинства участниц всех групп наблюдалась стабилизация течения заболевания (уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага на 20–30%): в группах 1–3 — у 69,6%, 68,4% и 69,0% соответственно, в группе сравнения 2 — у 90,0% женщин (при сравнении с группами 1–3  $p = 0,09$ ) (рис. 4).

У ряда больных РЯ регистрировали частичный ответ опухоли: среди принимавших препараты ИЗС (группы 1–3) уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага более чем на 30% отмечали чаще — в 30,4%, 31,6% и 31,0% наблюдений соответственно; в группе сравнения 2 данный показатель не превышал и 10% (при сравнении с группами 1–3  $p = 0,11$ ).

Логичным следствием проведенной НАХТ в группах 1–3 стала техническая возможность выполнения циторедуктивной операции в наиболее оптимальном стандартном объеме. Учитывая значимую прогностическую роль размера остаточной опухоли, зачастую определяющую безрецидивную и общую продолжительность жизни, мы провели анализ объема операции во всех группах.

Оптимальную циторедукцию с размером остаточной опухоли менее 1 см удалось выполнить в группе сравнения 1 — 52,5%, в группе сравнения 2 — 63,8%, в группах 1–3 — 15,2%, 11,8% и 19,0% пациенток соответственно (при сравнении с группами контроля 1 и 2  $p < 0,05$ ). Выполнить полную макроскопическую резекцию (когда размеры остаточной опухоли не визуализируются) было возможно у 84,8%, 85,5% и 81,0% участниц, принимавших препараты ИЗС (группы 1–3), у женщин группы сравнения 1 данная возможность была минимальной — 12,5%, а в группе сравнения 2 составила около 25% (при сравнении с группами 1–3  $p = 0,078$  для группы контроля 1,  $p = 0,071$  для группы контроля 2).

Количество женщин с размером остаточной опухоли 1 см или более оказалось наибольшим в группе сравнения 1 (35,0%), намного меньше в группе сравнения 2 (11,3%), такие пациентки отсутствовали в группах 1–3, среди принимавших препараты ИЗС (при сравнении с группами контроля 1 и 2  $p = 0,062$  и  $p = 0,0053$  соответственно).

Все хирургические вмешательства выполнялись оперирующей бригадой отделения онкогинекологии ФГБУ РНЦРР, что позволило снизить зависимость полученных результатов от техники и специфики работы хирурга.

Лучшие результаты лечения после хирургического этапа отождествлялись с проведением НАХТ в сочетании с заблаговременным приемом препаратов ИЗС (Индинол Форто, Промисан), операция носила условно радикальный характер, что в полной мере укладывалось в рамки представленной концепции патогенеза РЯ.

Завершающим этапом первичной комбинированной терапии РЯ стало проведение 5–6 курсов АХТ по схемам 1-й линии таксан- и платиносодержащими препаратами (ТР, ТС, DC).

Число курсов зависело от индивидуальных клинико-лабораторных характеристик пациентки (размера остаточной опухоли, уровня онкомаркера СА-125, общего состояния и лабораторно-диагностических тестов); медиана в группах 1–3 составила 5 курсов, в группах сравнения 1 и 2 — 6 курсов.

Эффективность терапии оценивали по критериям шкалы RECIST через 21 день после окончания последнего курса АХТ. Высокую результативность проведенного лечения отмечали во всех группах: объективный эффект, подразумевающий полный и частичный ответ опухоли, регистрировали у 98,7% женщин в группе 2, у 100% в группах 1 и 3, у 95,0% в группе сравнения 1 и у 90,0% в группе сравнения 2.

Несмотря на кажущееся сходство полученных данных, во всех группах имела место выраженная дифференцировка в зависимости от полного или частичного ответа опухоли. В группах 1–3 исчезновение всех опухолевых очагов наблюдалось у 93,5%, 94,7% и 95,2% участниц соответственно, в то время как в группе сравнения 2 этот показатель составил 73,8%, а в группе сравнения 1 не превышал 62,5%.

Кроме того, у некоторых пациенток отмечали прогрессирование заболевания на фоне проводимой платиносодержащей АХТ: у 10,0% (максимальное количество) в группе сравнения 2, у 5,0% в группе сравнения 1, у 1,3% в группе 2 (всего у одной пациентки), в группах 1 и 3 платинорефрактерность не развивалась.

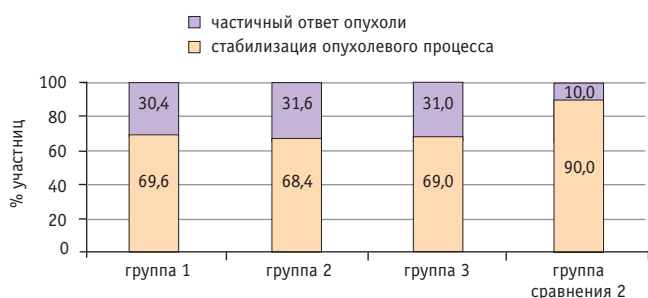
После завершения комбинированной терапии больных с впервые выявленным РЯ, помимо оценки ответа опухоли по шкале RECIST, немаловажное значение имело определение концентрации онкомаркера СА-125. Его показатель в большей мере служил прогностическим фактором, точкой отсчета для последующей регистрации отрицательной динамики течения заболевания.

Средний уровень СА-125 во всех группах после завершения комбинированной терапии был ниже общепринятого порогового значения: в группе 1 —  $12,8 \pm 15,2$  Ед/мл, в группе 2 —  $10,4 \pm 11,4$  Ед/мл, в группе 3 —  $12,7 \pm 18,7$  Ед/мл, в группе сравнения 1 —  $31,1 \pm 16,3$  Ед/мл, в группе сравнения 2 —  $32,4 \pm 14,1$  Ед/мл.

Индивидуальные показатели широко варьировали: от 10 до 20 Ед/мл в группе 1, от 8 до 42 Ед/мл в группе 2, от 8 до 35 Ед/мл в группе 3, от 20 до 54 Ед/мл в группе сравнения 1 и от 20 до 55 Ед/мл в группе сравнения 2.

Резюмируя опыт лечения РЯ в исследуемых группах, отметим, что применение препаратов ИЗС заблаговременно

Рис. 4. Оценка эффективности проведенной неoadъювантной химиотерапии в исследуемых группах по шкале Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (версия 1.1)



до начала НАХТ способствует повышению ее эффективности, потенцируя мощный противовоспалительный эффект, выражающийся, помимо прочего, в исчезновении выпотной жидкости в брюшной и/или плевральной полостях, в нормализации уровня онкомаркера СА-125, данные препараты также организуют диссеминированный процесс, тем самым обеспечивая возможность выполнения операции в условно радикальном/полном объеме.

Длительная поддерживающая терапия больных РЯ по завершении стандартного комбинированного лечения препаратами ИЗС в группах 1 и 2 и их сочетание с пролонгированной ПХТ в группе 3 были призваны обеспечить продолжительный латентный период с учетом обозначенных в работе этиопатогенетических факторов течения заболевания.

Применение пролонгированной ПХТ в группе 3 в течение 3 лет каждые 8 недель способствовало гибели нового пула опухолевых клеток, вышедших из состояния dormancy и завершивших к этому моменту свой пролиферативный цикл.

В процессе наблюдения за пациентками в течение 60 месяцев (5 лет) во всех группах регистрировали случаи прогрессирования основного заболевания. Из 284 больных РЯ, включенных в исследование, отрицательную динамику, расцененную как рецидив, выявили у 248 (87,3%).

Подробный анализ полученных данных продемонстрировал, что большинство пациенток без прогрессирования РЯ, помимо стандартной терапии, получают препараты ИЗС (8 (17,4%) из группы 1), ИЗС в сочетании с EGCG (15 (19,7%) из группы 2) и их комбинацию с пролонгированной ПХТ (9 (21,4%) из группы 3). В группах сравнения 1 и 2 число женщин без прогрессирования оказалось минимальным — 2 (5,0%) и 2 (2,5%) соответственно.

У участниц, принимавших препараты ИЗС, безрецидивный период был более продолжительным. В группе 1 медиана безрецидивной выживаемости составила 39,5 месяца (95%-ный ДИ: 28,0–49,0), в группе 2 — 42,5 месяца (95%-ный ДИ: 38,0–49,0), в группе 3 — 48,5 месяца (95%-ный ДИ: 39,0–53,0), в группе сравнения 1 — 24,5 месяца (95%-ный ДИ: 14,0–34,0), в группе сравнения 2 — 22,0 месяца (95%-ный ДИ: 15,0–26,0) (рис. 5).

Кроме того, в группах пациенток, получавших препараты ИЗС, выявленные рецидивы РЯ гораздо реже сопровождались наличием выпотной жидкости (асцитом/плевритом), а спектр их локализации был преимущественно ограничен анатомическим пространством малого таза.

Безасцитный вариант прогрессирования РЯ преобладал во всех группах: в 92,1%, 91,8% и 90,9% наблюдений в группах 1–3 соответственно, в 63,2% и 60,3% наблюдений в группах сравнения 1 и 2 соответственно.

В группах 1–3 количество женщин с асцитными формами РЯ, составлявшее до лечения 100%, сократилось при прогрессировании до 7,9%, 8,2% и 9,1% соответственно. В группах сравнения 1 и 2 их частота также снизилась, но не столь значительно: со 100% до 36,8% и 39,7% соответственно. Такой характер прогрессирования обуславливал дальнейшее более благоприятное, менее агрессивное течение заболевания (рис. 6).

В группах 1–3 проблема рецидивирования РЯ была связана в большей степени с последующим развитием заболевания в прикультевой зоне (культя влагалища, брюшина прикультевой зоны, поражение лимфатических узлов — тазовых и парааортальных, париетальной брюшины таза). В группах сравнения 1 и 2, помимо метастазов в полости малого таза,

достаточно часто выявляли отдаленные метастазы в паренхиме печени, мезотелиальном покрове диафрагмы, надключичных, поддиафрагмальных, паховых лимфатических узлах, головном мозге и т. п. Среди участниц групп 1–3, принимавших препараты ИЗС, такие случаи были единичными.

Обобщая полученные данные, мы условно разделили характер прогрессирования РЯ на локализованные и распространенные варианты. К локализованным формам были отнесены случаи дальнейшего метастазирования в регионарные лимфоузлы, продолженного роста опухоли в малом тазу и отсутствие асцита; к распространенным формам — все остальные.

Результаты позволили оценить динамику уменьшения доли распространенных форм прогрессирования РЯ: в группах 1–3 локализованный характер рецидивов отмечали у 89,4%, 90,2% и 90,9% соответственно. В группах сравнения 1 и 2, наоборот, локализованные формы прогрессирования РЯ встречались реже, чем диссеминированные, всего в 47,4% и 44,9% наблюдений соответственно (рис. 7).

Больные РЯ с локализованными формами прогрессирования при условии длительного безрецидивного периода (более 6 месяцев), полного объема предыдущей операции

Рис. 5. Безрецидивная выживаемость в исследуемых группах

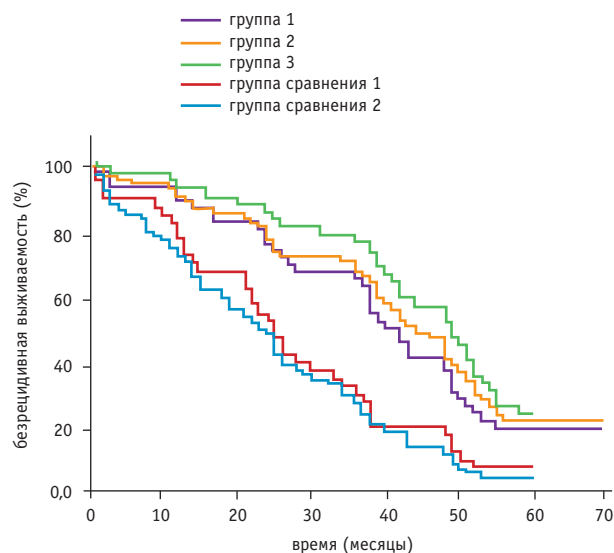
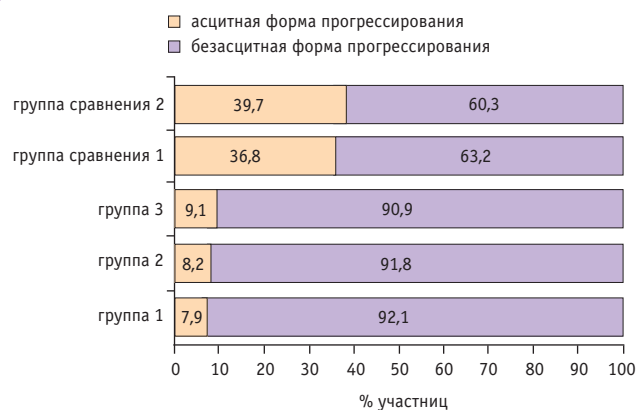


Рис. 6. Анализ соотношения асцитных и безасцитных форм рака яичников в исследуемых группах в случае дальнейшего прогрессирования заболевания



(без макроскопически определяемой опухоли) и удовлетворительного общего состояния рассматривались как кандидаты на проведение повторных циторедуктивных вмешательств.

Наличие длительного интервала без прогрессирования также позволяло в последующем применять более эффективные схемы химиотерапии на основе таксан- и платиносодержащих препаратов.

Пациенткам с РЯ с бесплатиновым интервалом менее 6 месяцев (в том числе женщинам с платинорефрактерным раком) проводили монокимиотерапию (2-й линии) одним из следующих химиопрепаратов: доксорубицином, этопозидом, винорельбином, топотеканом; их эффективность в таких клинических ситуациях не превышает, по данным ряда авторов, 10–30%.

Количество женщин с прогрессированием РЯ и возможностью продолжить химиотерапию таксан- и платиносодержащими препаратами по схемам 1-й линии в группах 1–3 составило соответственно 97,4%, 98,3% и 97%. В группе сравнения 2 таких пациенток оказалось 78,2% (минимальное число), в группе сравнения 1 — 84,2%.

Случаи платинорезистентного и платинорефрактерного РЯ среди больных, принимавших препараты IЗС, были единичными — 1,6%, 2,6% и 3,0% в группах 1–3 соответственно. Имело значение и то, что пролонгированная ПХТ на фоне приема индинол-содержащего препарата (группа 3) не оказывала статистически значимого влияния на увеличение доли платинорезистентных форм. В группах сравнения 1 и 2 данный показатель достигал 15,8% и 21,8%, что соотносится с результатами многочисленных отечественных и зарубежных исследований. Некоторым больным, учитывая сложившуюся совокупность описанных выше факторов, решено было провести повторные циторедуктивные операции.

Возможность выполнения повторных циторедукций после завершения стандартной комбинированной терапии среди пациенток с РЯ из групп 1–3 была выше, чем в группах сравнения: преобладали полные первичные макроскопические резекции, повторный рост опухолевых очагов отмечался преимущественно в прикультевой зоне, носил беззасцитный характер и регистрировался через более длительные временные промежутки, превышающие полгода.

В группе 1 повторную циторедуктивную операцию по поводу прогрессирования РЯ выполнили 9 из 38 (23,7%),

в группе 2 — 15 из 61 (24,6%), в группе 3 — 10 из 33 (30,3%) участниц, в группах сравнения 1 и 2 эти показатели составили 2 из 38 (5,3%) и 5 из 78 (6,4%) женщин с прогрессирующим соответственно.

Число больных, достигших 5-летнего рубежа продолжительности жизни, после поздней верификации РЯ оказалось не столь велико, как хотелось бы: из 284 женщин, включенных в исследование, только 153 (53,9%) смогли завершить участие в научной работе.

Большинство перешагнувших порог 5-летнего наблюдения принимали дополнительно к стандартной терапии препараты IЗС: в группах 1–3 — 30 (65,2%), 48 (63,2%) и 30 (71,4%) женщин соответственно, в группах сравнения 1 и 2 — 16 (40,0%) и 29 (36,3%).

Медиана 5-летней выживаемости была равна 60 месяцам в группах 1–3 (для группы 1 95%-ный ДИ: 58,0–60,0 месяцев; для групп 2 и 3 95%-ный ДИ: 58–60,0 месяцев). В группе сравнения 1 медиана 5-летней выживаемости составила 46 (95%-ный ДИ: 28–60) месяцев, а в группе сравнения 2 — 44 (95%-ный ДИ: 33,0–58,0) месяца (рис. 8).

Логичным завершением исследовательской работы стала оценка общего состояния больных РЯ по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) и качества жизни с использованием анкеты The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 (EORTC-QLQ-C30) версии 3.0.

По истечении установленного срока исследования 60 месяцев (5 лет) среди пациенток, принимавших препараты IЗС, удалось оценить лучшими баллами не только общее состояние и двигательную активность по шкале ECOG, но и получить более благоприятную субъективную оценку по большинству параметров вопросника о качестве жизни EORTC-QLQ-C30.

Токсичность проводимого химиотерапевтического лечения рутинно оценивали в соответствии со стандартной шкалой токсичности Common Terminology Criteria for Adverse Event v 3.0.

У всех больных РЯ были зарегистрированы некоторые негативные симптомы или их сочетания, характерные для применения цитотоксических препаратов. Тем не менее они купировались самостоятельно или назначением соответствующей терапии, не требовали редукции вводимых доз или отмены препаратов, включая IЗС, а частота их проявления

Рис. 7. Характер дальнейшего прогрессирования рака яичников в исследуемых группах

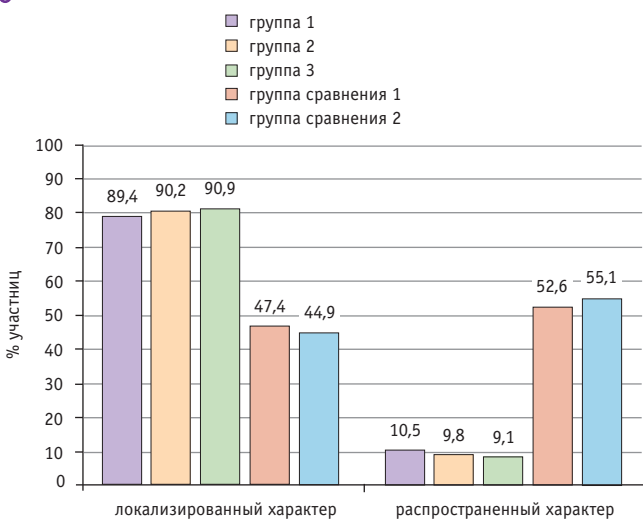
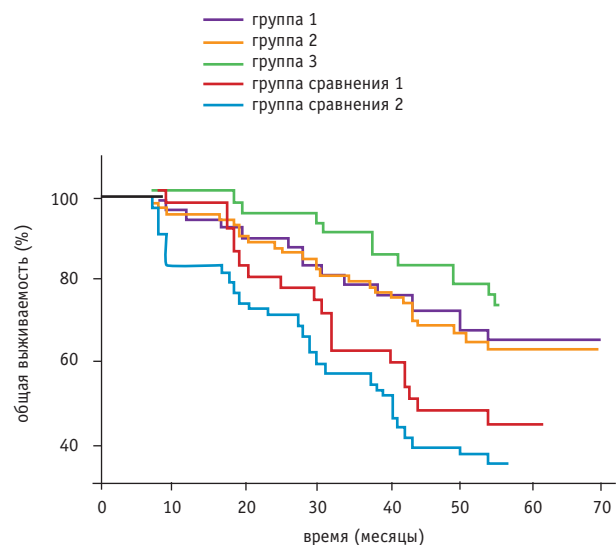


Рис. 8. Выживаемость больных раком яичников





не имела статистически значимых различий между группами после завершения комбинированной терапии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное исследование является пилотным, однако на этом этапе можно высказать ряд соображений, формирующих начальное понимание достигнутого эффекта в лечении серозного РЯ III стадии. Опыт лечения РЯ огромен. На протяжении всей его истории не удалось сколь-нибудь существенно улучшить эффективность 5-летнего излечения. Причины этих неудач, прежде всего, были следствием отсутствия ясного понимания патогенеза болезни и его ключевых моментов. Отношение к серозному РЯ было таким же, как к обычному солидному опухолевому процессу, без понимания, что изначально процесс носит системный характер, а наличие асцита является важной его характеристикой, отражающей мощный воспалительный компонент. Другая немаловажная составляющая патогенеза заключается в том, что РЯ — это рак, в большей степени представленный опухолевыми стволовыми клетками. Данный фактор в корне меняет результат химиотерапии на протяжении всего периода лечения, делая ее малоэффективной или временно эффективной.

Именно учитывая эту патогенетическую конфигурацию заболевания, мы подошли к формированию основных принципов терапии:

- серозный РЯ III стадии является системным заболеванием;
- адекватная терапия его должна изначально быть системной;
- лекарственная терапия, кроме канцероцидного действия на соматические опухолевые клетки, должна иметь влияние на ОСК, блокируя механизмы формирования резистентных клонов, усиливая апоптоз;
- лекарственная терапия должна оказывать и мощный противовоспалительный эффект.

## ЛИТЕРАТУРА

1. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase. France: International Agency for Research on Cancer; 2013. URL: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
2. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена»; 2013. 18 с. [Chissov V. I., Starinskii V. V., Petrova G. V. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2011 godu (zabolevaemost' i smertnost'). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена»; 2013. 18 с. (in Russia)]
3. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена»; 2015. 250 с. [Kaprin A. D., Starinskii V. V., Petrova G. V. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu (zabolevaemost' i smertnost'). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена»; 2015. 250 с. (in Russia)]
4. Ашрафян Л. А., Киселев В. И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Димитрейд График Групп; 2008. 216 с. [Ashrafyan L. A., Kiselev V. I. Opukholyi reproduktivnykh organov (etiologiya i patogenez). М.: Dimitreid Grafik Grupp; 2008. 216 с. (in Russia)]
5. Aguilar-Gallardo C., Rutledge E. C., Martinez-Arroyo A. M., Hidalgo J. J., Domingo S., Simón C. Overcoming challenges of ovarian cancer stem cells: novel therapeutic approaches. *Stem. Cell Rev.* 2012; 8(3): 994–1010.
6. Ahmed N., Abubaker K., Findlay J., Quinn M. Cancerous ovarian stem cells: obscure targets for therapy but relevant to chemoresistance. *J. Cell Biochem.* 2013; 114(1): 21–34.

Весь этот мультитаргетный спектр в полной мере проявился в известных соединениях I3C, его метаболите DIM и флавоноиде EGCG. За последние 10 лет мировая наука накопила множество целенаправленных исследований, подтверждающих мультитаргетное влияние этих соединений на ключевые звенья канцерогенеза. РЯ оказался весьма иллюстративной моделью, где одним из важных критериев эффективности терапии стала продолжительность жизни больной. Последующие научные доказательства конкретизируют основные точки эффекта (молекулярные мишени) подобного подхода. Но уже сейчас стоит признать, что открылась качественно новая страница в лечении такого агрессивного опухолевого процесса, как РЯ III стадии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прием препаратов индол-3-карбинола (I3C) (Индинола Форто, Промисана) дополнительно к стандартной комбинированной терапии рака яичников (РЯ) способствовал повышению ее эффективности путем формирования условий для достижения полного или частичного ответа опухоли при химиотерапии 1-й линии таксан- и платиносодержащими препаратами, для выполнения полных и оптимальных циторедуктивных операций, для достижения более длительной безрецидивной и общей продолжительности жизни. Использование I3C также приводило к изменению характера рецидивирования на более локализованные его варианты, обеспечивая снижение числа асцитных форм и дальнейший рост опухолевых очагов преимущественно в прикультевой зоне. Все это обеспечило достижение лучших характеристик как общего состояния больных РЯ, так и качества их жизни.

Вышесказанное позволяет рекомендовать препараты I3C для длительной сопутствующей и поддерживающей терапии пациенток с РЯ сразу после верификации диагноза и в пролонгированном режиме, после завершения стандартного комбинированного лечения.

7. Curley M. D., Garrett L. A., Schorge J. O., Foster R., Rueda B. R. Evidence for cancer stem cells contributing to the pathogenesis of ovarian cancer. *Front. Biosci. (Landmark Ed).* 2011; 16: 368–92.
8. Kipps E., Tan D. S., Kaye S. B. Meeting the challenge of ascites in ovarian cancer: new avenues for therapy and research. *Nat. Rev. Cancer.* 2013; 13(4): 273–82.
9. Latifi A., Luwor R. B., Bilandzic M., Nazaretian S., Stenvers K., Pyman J. et al. Isolation and characterization of tumor cells from the ascites of ovarian cancer patients: molecular phenotype of chemoresistant ovarian tumors. *PLoS One.* 2012; 7(10): e46858.
10. Ahmed N., Abubaker K., Findlay J. K. Ovarian cancer stem cells: molecular concepts and relevance as therapeutic targets. *Mol. Aspects Med.* 2013; 39: 110–25.
11. Lengyel E. Ovarian cancer development and metastasis. *Am. J. Pathol.* 2010; 177(3): 1053–64.
12. Shield K., Ackland M. L., Ahmed N., Rice G. E. Multicellular spheroids in ovarian cancer metastases: biology and pathology *Gynecol. Oncol.* 2009; 113(1): 143–8.
13. Spriggs A. I., Boddington M. M. Atlas of serous fluid cytopathology. A guide to the cells of pleural, pericardial, peritoneal and hydrocele fluids. *Current histopathology.* 14. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1991. 144 p.
14. Foster R., Buckanovich R. J., Rueda B. R. Ovarian cancer stem cells: working towards the root of stemness. *Cancer Lett.* 2013; 338(1): 147–57.
15. Zhan Q., Wang C., Ngai S. Ovarian cancer stem cells: a new target for cancer therapy. *Biomed. Res. Int.* 2013; 2013. 10 p.
16. Kwon M. J., Shin Y. K. Regulation of ovarian cancer stem cells or tumor-initiating cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14(4): 6624–48.

17. Banerjee S., Kong D., Wang Z., Bao B., Hillman G. G., Sarkar F. H. Attenuation of multi-targeted proliferation-linked signaling by 3,3'-diindolylmethane (DIM): from bench to clinic. *Mutat. Res.* 2011; 728(1-2): 47-66.
18. Gu J. W., Makey K. L., Tucker K. B., Chinchar E., Mao X., Pei I. et al. EGCG, a major green tea catechin suppresses breast tumor angiogenesis and growth via inhibiting the activation of HIF-1 $\alpha$  and NF $\kappa$ B, and VEGF expression. *Vasc. Cell.* 2013; 5(1): 9.
19. Khan N., Mukhtar H. Multitargeted therapy of cancer by green tea polyphenols. *Cancer Lett.* 2008; 269(2): 269-80.
20. Johnson R., Bryant S., Huntley A. L. Green tea and green tea catechin extracts: an overview of the clinical evidence. *Maturitas.* 2012; 73(4): 280-7.
21. Kandala P. K., Srivastava S. K. Diindolylmethane suppresses ovarian cancer growth and potentiates the effect of cisplatin in tumor mouse model by targeting signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3). *BMC Med.* 2012; 10: 9.
22. Kandala P. K., Srivastava S. K. DIMming ovarian cancer growth. *Curr. Drug Targets.* 2012; 13(14): 1869-75.
23. Kandala P. K., Srivastava S. K. Regulation of macroautophagy in ovarian cancer cells in vitro and in vivo by controlling glucose regulatory protein 78 and AMPK. *Oncotarget.* 2012; 3(4): 435-49.
24. Lee A. H., Fraser M. L., Binns C. W. Possible role for green tea in ovarian cancer prevention. *Future Oncol.* 2005; 1(6): 771-7.
25. Trudel D., Labbé D. P., Bairati I., Fradet V., Bazinet L., Têtu B. Green tea for ovarian cancer prevention and treatment: a systematic review of the in vitro, in vivo and epidemiological studies. *Gynecol. Oncol.* 2012; 126(3): 491-8.
26. Chen D., Banerjee S., Cui Q. C., Kong D., Sarkar F. H., Dou Q. P. Activation of AMP-activated protein kinase by 3,3'-diindolylmethane (DIM) is associated with human prostate cancer cell death in vitro and in vivo. *PLoS One.* 2012; 7(10): e47186.
27. Semov A., Iourtchenko L., Liu L. F., Li S., Xu Y., Su X. et al. Diindolylmethane (DIM) selectively inhibits cancer stem cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012; 424(1): 45-51.
28. Chen D., Pamu S., Cui Q., Chan T. H., Dou Q. P. Novel epigallocatechin gallate (EGCG) analogs activate AMP-activated protein kinase pathway and target cancer stem cells. *Bioorg. Med. Chem.* 2012; 20(9): 3031-7.
29. Lin C. H., Shen Y. A., Hung P. H., Yu Y. B., Chen Y. J. Epigallocatechin gallate, polyphenol present in green tea, inhibits stem-like characteristics and epithelial-mesenchymal transition in nasopharyngeal cancer cell lines *BMC Complement. Altern. Med.* 2012; 12: 201.
30. Nishimura N., Hartomo T. B., Pham T. V., Lee M. J., Yamamoto T., Morikawa S. et al. Epigallocatechin gallate inhibits sphere formation of neuroblastoma BE(2)-C cells. *Environ. Health Prev. Med.* 2012; 17(3): 246-51.
31. Tang S. N., Fu J., Nall D., Rodova M., Shankar S., Srivastava R. K. Inhibition of sonic hedgehog pathway and pluripotency maintaining factors regulate human pancreatic cancer stem cell characteristics. *Int. J. Cancer.* 2012; 131(1): 30-40. **D**

Библиографическая ссылка:

Сухих Г. Т., Ашрафян Л. А., Киселев В. И., Герфанова Е. В., Алешикова О. И., Антонова И. Б. Мультитаргетный подход к терапии рака яичников // Доктор.Ру. 2017. № 3 (132). С. 49-58.

Citation format for this article:

Sukhikh G. T., Ashrafyan L. A., Kiselev V. I., Gerfanova Ye. V., Aleshikova O. I., Antonova I. B. Multitarget Therapeutic Approach to Ovarian Cancer. *Doctor.Ru.* 2017; 3(132): 49-58.



# Микробиоценоз и локальный иммунитет слизистой оболочки влагалища у девочек в раннем детстве: норма и патология

Е. В. Уварова<sup>1</sup>, З. К. Батырова<sup>1</sup>, З. Х. Кумыкова<sup>1</sup>, А. Е. Донников<sup>1</sup>, О. В. Бурменская<sup>1</sup>, Л. С. Намазова-Баранова<sup>2-4</sup>

<sup>1</sup> Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва

<sup>2</sup> Научный центр здоровья детей, г. Москва

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

<sup>4</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва

**Цель исследования:** оценить особенности микробиоценоза и локального иммунитета слизистой оболочки влагалища у девочек в периоде раннего детства с рецидивом сращения малых половых губ, с острым бактериальным вульвовагинитом и с атопическим дерматитом в сравнении со здоровыми сверстницами.

**Материалы и методы.** В исследование включили 217 девочек в возрасте от 1 до 36 месяцев: 68 — с острым бактериальным вульвовагинитом, 60 — с рецидивом сращения малых половых губ, 27 — с атопическим дерматитом и 62 здоровых девочек без отклонений физического и полового развития, составивших контрольную группу. Всем участницам проведено количественное молекулярно-генетическое исследование соскобов эпителия преддверия и стенки влагалища с анализом микробного представительства (с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени) и локального иммунитета.

**Результаты.** В структуре общей бактериальной массы микробиоценоза девочек раннего возраста наиболее часто выявляли группы таких анаэробных микроорганизмов, как *Eubacterium spp.*, *Prevotella bivia*/*Porphyromonas spp.*, *Megasphaera spp.*/*Velionella spp.*/*Dialister*, *Peptostreptococcus spp.* У девочек со сращением малых половых губ также часто (примерно в 1,2 раза чаще, чем у здоровых) находили *Mobiluncus spp.*/*Corynebacterium spp.* (100% против 83%;  $p = 0,018$ ). В группе с острым вульвовагинитом в 2,6 раза реже, чем в контроле, обнаруживали геномы *Enterococcus* (27,3% против 72,3%;  $p = 0,014$ ) и в 3,2 раза реже — *Gardnerella vaginalis* (18,2% против 59,6%;  $p = 0,033$ ). При этом соотношение *Lactobacillus spp.* и *G. vaginalis* было увеличено за счет преобладания геномов *Lactobacillus spp.* У девочек с атопическим дерматитом количество геномов *G. vaginalis* было в 3,2 раза ( $p = 0,001$ ), а *Lactobacillus spp.* — в 2,4 раза ( $p = 0,002$ ) меньше, чем в группе контроля. Однако количественные значения всех выявленных групп микроорганизмов не имели значимых различий у обследованных девочек с патологиями.

Локальный иммунитет слизистой оболочки влагалища у участниц с рецидивом сращения малых половых губ характеризовался сниженным содержанием как провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-10, ИЛ-12 $\alpha$ ), так и противовоспалительных (ИЛ-18) цитокинов, уровней экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) трансформирующего фактора роста  $\beta$  и фактора некроза опухоли  $\alpha$ . При вульвовагините в образцах обнаружено повышение экспрессии мРНК гена CD45 в 1,7 раза и снижение таковой ИЛ-18 в 1,9 раза, а у девочек с атопическим дерматитом — уменьшение экспрессии ИЛ-8, ИЛ-10 и мРНК гена CD45 в сравнении со здоровыми сверстницами.

**Заключение.** Рецидивирующее сращение малых половых губ у девочек раннего возраста не связано с острым воспалительным процессом инфекционной этиологии. Групповое представительство микроорганизмов на слизистой оболочке влагалища у девочек раннего возраста характеризуется динамичным изменением качественного состава различных их групп. Возможно, баланс микробиологического сообщества влагалища у таких девочек сохраняется за счет присутствия определенных групп микроорганизмов при их минимальных количественных значениях. При этом немаловажную регулирующую роль играют *G. vaginalis* с определенными минимальными количественными показателями.

**Ключевые слова:** раннее детство, молекулярно-генетические методы, микробиоценоз, локальный иммунитет, атопический дерматит, сращения малых половых губ, вульвовагинит.

## Microbiota and Local Immunity of Vaginal Mucosa in Very Young Girls: Normal and Abnormal Parameters

Ye. V. Uvarova<sup>1</sup>, Z. K. Batyrova<sup>1</sup>, Z. Kh. Kумыkova<sup>1</sup>, A. Ye. Donnikov<sup>1</sup>, O. V. Burmenskaya<sup>1</sup>, L. S. Namazova-Baranova<sup>2-4</sup>

<sup>1</sup> V. I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

<sup>2</sup> Scientific Centre for Children's Health, Moscow

<sup>3</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>4</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

**Study Objective:** To describe the microbiota and local immunity of the vaginal mucosa in very young girls with recurrent labial adhesions, acute bacterial vulvovaginitis, or atopic dermatitis, compared to age-matched healthy girls.

**Materials and Methods:** The study included 217 girls, aged one to 36 months: 68 with acute bacterial vulvovaginitis, 60 with recurrent labial adhesions, 27 with atopic dermatitis, and 62 healthy girls with no abnormalities in physical or sexual development (control group). Quantitative molecular genetic analysis was performed on epithelial scrapes of the vaginal vestibule and vaginal wall obtained from all participants, to assess microbial composition (using real-time polymerase chain reaction) and local immunity.

**Study Results:** The following groups of anaerobic microorganisms were the most commonly observed components of the bacterial microbiota in very young girls: *Eubacterium spp.*, *Prevotella bivia*/*Porphyromonas spp.*, *Megasphaera spp.*/*Velionella spp.*/*Dialister*, and *Peptostreptococcus spp.* Girls with labial adhesions frequently (about 1.2 times more so than healthy girls) had *Mobiluncus spp.*/*Corynebacterium spp.* (100% vs. 83%;  $p = 0.018$ ). In girls with acute vulvovaginitis, the *Enterococcus* and *Gardnerella vaginalis* genomes were found less frequently by factors of 2.6 (27.3% vs. 72.3%;  $p = 0.014$ ) and 3.2 (18.2% vs. 59.6%;  $p = 0.033$ ), respectively, than in the control group. The *Lactobacillus spp.*/*G. vaginalis* ratio was elevated because of a greater percentage of *Lactobacillus spp.* genomes. In the group of girls with atopic dermatitis, the *G. vaginalis* and *Lactobacillus spp.* genomes were found less frequently by factors of 3.2 ( $p = 0.001$ ) and 2.4 ( $p = 0.002$ ), respectively, than in the control group. There were no significant differences, however, in the quantity of any the groups of microorganisms studied, between the groups of girls with different health problems.





In participants with recurrent labial adhesions the following changes were observed in local immunity of the vaginal mucosa: lower levels of both pro-inflammatory (IL-1 $\beta$ , IL-10, and IL-12 $\alpha$ ) and anti-inflammatory (IL-18) cytokines and lower expression of messenger ribonucleic acid (mRNA), transforming growth factor  $\beta$ , and tumor necrosis factor  $\alpha$ . Changes observed in samples taken from girls with vulvovaginitis included a 1.7 times higher expression of CD45 mRNA and an expression of IL-18 that was lower by a factor of 1.9 than in the control group. Girls with atopic dermatitis had lower expression of IL-8, IL-10, and CD45 mRNA than the age-matched healthy controls.

**Conclusion:** Recurrent labial adhesions in very young girls are not associated with acute inflammation of infectious origin. The qualitative composition of the microbiota of the vaginal mucosa in this age population changes over time, with shifts being observed in different groups of organisms. It is possible that the balance of vaginal microbiota in these girls is maintained by the presence of certain groups of microorganisms in very low quantities. Low quantities of *G. vaginalis* also play an important regulatory role.

**Keywords:** early childhood, molecular genetic techniques, microbiota, local immunity, atopic dermatitis, labial adhesions, vulvovaginitis.

В последнее десятилетие зафиксирован заметный рост частоты (до 38%) сращения малых половых губ у девочек в возрасте до 3 лет [1, 2]. Несмотря на то что публикации о различных заболеваниях вульвы широко представлены в российской и зарубежной печати, сведения о тактике ведения девочек со сращением малых половых губ практически единичны. Диагностические мероприятия у них зачастую ограничиваются гинекологическим осмотром, что затрудняет дифференцированный подход и стандартизацию лечения. В результате при выборе метода терапии имеет место необоснованная полипрагмазия.

Среди факторов риска сращения малых половых губ одни авторы основное значение отводят воспалительным заболеваниям вульвы и влагалища инфекционной природы [3–6], другие — аллергическим заболеваниям (атопическому дерматиту) [7–9], третьи — сочетанному воздействию факторов [10, 11].

Девочки, уже умеющие говорить, жалуются на боль в области промежности и внизу живота. Родителей беспокоит, что их ребенок сильно тужится при микции, стал раздражительным, плаксивым. У младенцев нередко повышается температура тела, нарушаются сон, аппетит, особенно в результате острой задержки мочи при полном закрытии половой щели. Вышеуказанное послужило причиной выбора в качестве **цели исследования** сравнительную оценку особенностей микробиоценоза и локального иммунитета слизистой оболочки влагалища у девочек в периоде раннего детства с рецидивом сращения малых половых губ, с острым вульвовагинитом, атопическим дерматитом и у здоровых сверстниц.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С октября 2009 г. по 2012 г. было проведено одномоментное когортное исследование по результатам клинико-лабораторного обследования 217 девочек в возрасте от 1 месяца до 3 лет включительно.

В исследование включили 68 девочек с острым бактериальным вульвовагинитом, 60 — с рецидивом сращения малых половых губ, 27 — с атопическим дерматитом

(основная группа) и 62 здоровых девочек без отклонений физического и полового развития (контрольная группа).

Критерием включения в основную группу стало наличие изолированного патологического состояния вульвы: 1) рецидива частичного или сплошного сращения малых половых губ; 2) клинически и лабораторно подтвержденного воспаления вульвы и влагалища инфекционного генеза (вульвовагинита); 3) клинически подтвержденного атопического дерматита. Критерии включения в группу контроля: 1) подтвержденное клинически и лабораторно соматическое и гинекологическое здоровье; 2) отсутствие сращения малых половых губ в анамнезе и на момент включения в исследование.

Сбор клинико-анамнестических данных и взятие биоматериала осуществляли в научно-поликлиническом отделении и во втором гинекологическом отделении ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, а также в консультативно-диагностическом центре ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России.

Лабораторное исследование проводилось в лаборатории молекулярно-генетических методов ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова».

Биоматериал с внутренней поверхности основания малых половых губ и с боковой стенки влагалища за гименом получали путем деликатного соскоба эпителия с помощью одноразового универсального урогенитального зонда (ЗГУ-ЦМ, Россия) с последующим переносом содержимого соскобов в пробирки с транспортной средой.

Для выделения ДНК микроорганизмов из полученного биоматериала использовали наборы «Проба-ГС» («ДНК-Технология», Россия). Показателем адекватности получения биоматериала служило количество геномной ДНК эпителиальных клеток, попавших в пробу. Количество взятого материала оценивали в абсолютных числах, за минимальный пороговый уровень принимали значение 104 (log 4). Лабораторный контроль взятого материала после анализа его количества был валиден во всех случаях.

*Батырова Залина Кимовна — к. м. н., научный сотрудник второго гинекологического отделения (детского и юношеского возраста) ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: linadoctor@mail.ru*

*Бурменская Ольга Владимировна — д. б. н., научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических методов ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: o\_bourmenskaya@oparina4.ru*

*Донников Андрей Евгеньевич — к. м. н., врач лаборатории молекулярно-генетических методов ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: a\_donnikov@oparina4.ru*

*Кумыкова Заира Хасановна — к. м. н., старший научный сотрудник второго гинекологического отделения (детского и юношеского возраста) ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: zai-kutykova@yandex.ru*

*Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна — академик РАН, д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе, директор Научно-исследовательского института педиатрии ФГАУ НЦЗД Минздрава России; заведующая кафедрой аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России; заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. E-mail: namazova@nczd.ru*

*Уварова Елена Витальевна — д. м. н., профессор, заведующая вторым гинекологическим отделением (детского и юношеского возраста) ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: elena-ivarova@yandex.ru*

При количественной оценке биоценоза влагалища (набор «Фемофлор», «ДНК-Технология») учитывали общую бактериальную массу, массу *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium* и основных групп микроорганизмов, представляющих условно-патогенную микрофлору, с включением *Streptococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Gardnerella vaginalis*, *Enterobacterium*, *Enterococcus*, *Prevotella bivia/Porphyromonas*, *Sneathia spp./Leptotrihia spp./Fusobacterium spp.*, *Megasphaera spp./Veilonella spp./Dialister spp.*, *Lachnobacterium spp./Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Eubacterium*, *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.*, *Candida spp.* Помимо стандартного набора групп микроорганизмов «Фемофлор-16», образцы исследовали на наличие абсолютных патогенов: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*. Амплификацию осуществляли путем ПЦР в режиме реального времени. Количество ДНК рассчитывали в логарифмах геномных эквивалентов микроорганизмов в конкретном образце (log/ГЭ/образец). Обработка результатов осуществлялась автоматически с помощью программного обеспечения к приборам.

Для уточнения состояния местного иммунитета в забранных образцах определяли содержание транскриптов ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12α, ИЛ-18, ИФН-γ, ТФР-β, а также общий лейкоцитарный антиген CD45.

Во избежание деградации мРНК полученный биоматериал помещали в пробирки с раствором гуанидинтиоцианата (лизирующий раствор набора «Проба-НК», «ДНК-Технология»). В работе использовали коммерческие реактивы «ДНК-Технология». Производитель гарантировал отсутствие амплификации на матрице геномной ДНК цитокинов и референсных генов. Это позволило исключить дополнительный этап обработки нуклеиновых кислот ДНКазой.

Реакцию обратной транскрипции ставили в объеме 40 мкл (в реакцию брали 33 мкл образца). В качестве праймеров для обратной транскрипции применяли специфические олигонуклеотиды. Реакцию ставили в двух повторах для каждой точки. Нормировка проводилась по пяти референсным генам: *HPRT1*, *TBP*, *B2M*, *GUSB*, *ABL*. Использован метод сравнения индикаторных циклов (метод ΔCq). Уровень отмеченной экспрессии нормировали относительно референсных генов и медианных значений в контрольной группе (метод ΔCq). Медиану значений в контрольной группе принимали равной 1.

**Этическая экспертиза.** Запланированный дизайн исследования получил одобрение комиссии этического комитета ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени акад. В. И. Кулакова» Минздрава России.

При проведении исследования родителям девочек или их законному представителю в доступной форме была разъяснена суть и обоснована необходимость запланированных манипуляций. Изучение анамнеза и обследование осуществляли с письменного согласия и в присутствии законного представителя ребенка в соответствии с действующим законодательством. При отказе от проведения диагностических процедур обследование немедленно прекращалось, и девочка исключалась из исследования.

**Статистический анализ.** Для выбора статистических методов первоначально определяли тип исходных данных (возраст, рост, и т. п.). Для количественных переменных в качестве меры центральной тенденции выбрана медиана, а в качестве интервальной оценки — верхний и нижний квартили (25-й и 75-й процентиля). Для сравнения

количественных признаков использовались непараметрический U-тест Манна — Уитни для несвязанных совокупностей при сравнении двух независимых выборок. При анализе качественных или полуколичественных признаков оценивали частоту встречаемости в процентах и распределение по стратам. Для оценки значимости различий в распределении соответствующих признаков между группами использовали критерий χ<sup>2</sup>, а также точный критерий Фишера (F) для небольших выборок. Для оценки силы связи между предиктором и исходом вычисляли ОШ и ОР, которые приводились с 95%-ным ДИ. Значения считали статистически значимыми при p ≤ 0,05, высоко значимыми — при p < 0,001.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана общей бактериальной массы образцов, полученных от здоровых девочек, составила 5,87 log/ГЭ/образец, в которой с учетом среднего процента обнаружения в каждом образце определялись следующие группы микроорганизмов: *Eubacterium spp.* — 82%, *Pr. bivia/Porphyromonas spp.* — 76%, *Megasphaera spp./Veilonella spp./Dialister* — 53%, *Peptostreptococcus spp.* — 41%, *Sneathia spp./Fusobacterium spp./Leptotrihia* — 29%, *Enterobacterium* — 27%, *Streptococcus spp.* — 24%, *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.* — 18%, *Enterococcus spp.* — 16%, *Staphylococcus spp.* и *G. vaginalis* — 10%, *Bifidobacterium* и *A. vaginae* — 4%, *Lactobacillus spp.* — 2%.

Для уточнения количественных значений, характерных для здоровых девочек раннего возраста, с учетом данных об общей бактериальной массе за доминирующие условно принятые микроорганизмы, медианные значения которых были больше или равны 4 log/ГЭ/образец: *Pr. bivia/Porphyromonas* — 4,95; *Eubacterium spp.* — 4,91; *Megasphaera spp./Veilonella spp./Dialister* — 4,56; *Peptostreptococcus spp.* — 4,32. Оставшиеся микроорганизмы были отнесены к минорным представителям: *Streptococcus spp.* — 3,90 log/ГЭ/образец; *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.* — 3,94 log/ГЭ/образец; *Enterobacterium* — 3,32 log/ГЭ/образец; *Sneathia spp./Fusobacterium spp./Leptotrihia* — 3,24 log/ГЭ/образец; *Lachnobacterium spp./Clostridium spp.* — 2,94 log/ГЭ/образец; *Staphylococcus spp.* — 2,85 log/ГЭ/образец; *G. vaginalis* — 2,65 log/ГЭ/образец; *Enterococcus spp.* — 2,59 log/ГЭ/образец; *Bifidobacterium* — 2,44 log/ГЭ/образец; *Candida spp.* — 2,18 log/ГЭ/образец; *A. vaginae* — 1,85 log/ГЭ/образец; *Lactobacillus spp.* — 1,74 log/ГЭ/образец.

Современные данные микробиологических исследований указывают на зависимость видового представительства *Lactobacillus* от биохимических и физических свойств той среды, где они обитают, что может послужить ключом к патогенезу патологических процессов, развивающихся в области вульвы и влагалища. Поэтому нами был рассмотрен видовой состав *Lactobacillus spp.*, обнаруженных у здоровых девочек раннего возраста. Поскольку абсолютное количество *Lactobacillus spp.* находилось на пределе чувствительности метода, для исключения неспецифических результатов при анализе учитывали только те виды, количество которых превышало 5% от общего количества выявленных групп *Lactobacillus spp.* Среди лактобацилл, обитающих на слизистой влагалища у девочек раннего возраста, преобладал вид *L. iners*, составляя 59,7% от всех выделенных видов лактобацилл с абсолютными значениями 1,80 log /ГЭ/образец.

Таким образом, в микроценозе слизистой оболочки влагалища у девочек периода раннего детства доминируют анаэробные микроорганизмы порядка *Clostridiales*: семейств *Eubacte-*

riaceae (*Eubacterium* spp.), *Bacteroidaceae* (*Pr. bivia*/*Porphyromonas* spp.), *Acidaminococcaceae* (*Megasphaera* spp./*Veilonella* spp./*Dialister*), *Peptostreptococcaceae* (*Peptostreptococcus* spp.).

Микробиоценоз 68 девочек с острым бактериальным вульвовагинитом характеризовался типичной для данного возраста общей бактериальной массой, медиана которой составила 5,7 log/ГЭ/образец. Групповой состав микроорганизмов в пристеночном слое эпителия влажной стенки у пациенток с острым бактериальным вульвовагинитом не отличался от такового у здоровых девочек. А медианы количественного значения выявленных групп выглядели следующим образом: *Eubacterium* — 5,0 (3,5–5,7), *Peptostreptococcus* spp. — 4,7 (3,5–5,3), группы *Pr. bivia*/*Porphyromonas* spp. — 4,6 (3,9–5,3), *Megasphaera* spp./*Veilonella* spp./*Dialister* и *Enterobacterium* — 4,4 (3,1–5,0), *Streptococcus* spp. и *Sneathia* spp./*Fusobacterium* spp./*Leptotrichia* — 4,1 (3,7–4,8), *Bifidobacterium* — 3,9 (3,5–4,3) log/ГЭ/образец. ДНК *Mobiluncus* spp./*Corynebacterium* spp. и *Staphylococcus* spp., несмотря на наличие их у всех девочек, определялись в малом количестве — 3,5 (3,1–4,0) log/ГЭ/образец и 3,2 (3,2–3,4) log/ГЭ/образец соответственно. Еще меньшим оказалось содержание ДНК *Lactobacillus* spp. — 1,8 (1,3–2,1) log/ГЭ/образец. При этом ДНК *Lactobacillus* были обнаружены лишь в 6 из 130 образцов у девочек двух сравниваемых групп.

Важно отметить, что по количественному значению ДНК микроорганизмов, которые традиционно считаются основными возбудителями бактериального вульвовагинита, а именно *Enterobacterium*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., пациентки с этим заболеванием не отличались от здоровых сверстниц. При оценке насыщенности изученных образцов геномными эквивалентами всех обнаруженных микроорганизмов и грибов рода *Candida* оказалось, что они не могут быть признаны значимыми ассоциантами биотопы у девочек с острым бактериальным вульвовагинитом, так как концентрация их не превысила нижний порог чувствительности метода ( $\leq 3,0$  log/ГЭ/образец).

Неожиданной находкой стало в 2,6 раза более редкое выявление в структуре общей бактериальной массы девочек с острым вульвовагинитом микроорганизмов группы *Enterococcus* (27,3% против 72,3%;  $p = 0,014$ ) и в 3,2 раза более редкое — *G. vaginalis* (18,2% против 59,6%;  $p = 0,033$ ) по сравнению с участницами контрольной группы, количество ДНК *G. vaginalis* в этих образцах было небольшим — 2,8 (2,1–3,4) log/ГЭ/образец (рис. 1).

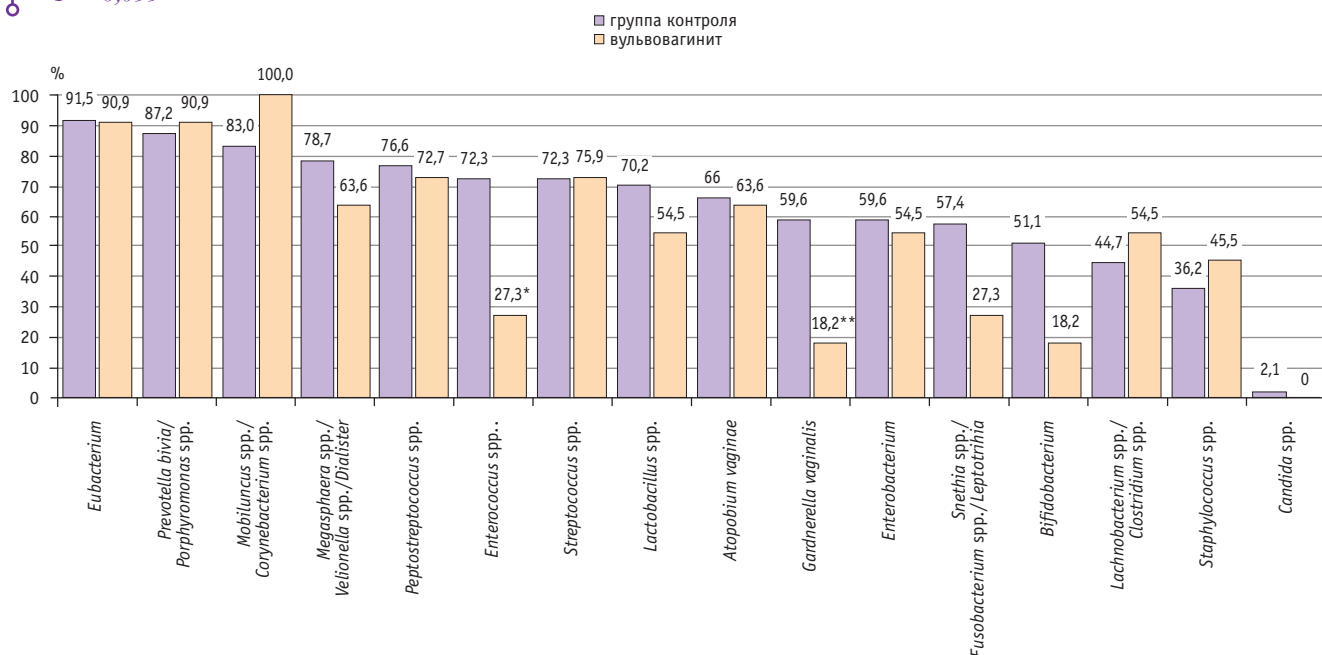
Корреляционный анализ взаимодействий выявленных групп микроорганизмов в структуре их общей биомассы в изученных образцах у пациенток с острым вульвовагинитом продемонстрировал сильную взаимозависимость количества *G. vaginalis* и *Lactobacillus* spp. Полученные данные позволили выдвинуть предположение о влиянии количественного равновесия этих микроорганизмов на состояние общего микробиоценоза и провести анализ величин соотношения *Lactobacillus* spp. и *G. vaginalis* (L/G) у девочек контрольной группы и с острым бактериальным вульвовагинитом. Для проверки данной гипотезы равновесным было принято количественное соотношение L/G у здоровых девочек, равное  $-0,5$  log/ГЭ/образец. Полученные графические данные показали значимо большее соотношение L/G у девочек с острым бактериальным вульвовагинитом ( $p < 0,05$ ). Для статистического подтверждения диагностической значимости величины этого соотношения был проведен ROC-анализ. Полученный коэффициент площади под кривой, который составил 0,8–0,9, свидетельствовал о высокой информативности величины L/G в диагностике острого бактериального вагинита у девочек в периоде раннего детства.

У 27 пациенток, имеющих в прошлом и на момент обследования клинические проявления атопического дерматита в области промежности и наружных половых органов, медиана общей бактериальной массы составила 5,9 log/ГЭ/образец, не отличаясь от таковой у девочек контрольной группы. Спектр микроорганизмов оказался аналогичным и был представлен 16 группами бактерий, не являющихся облигатно

Рис. 1. Частота обнаружения различных групп микроорганизмов у девочек с острым вульвовагинитом и в группе контроля, %.

\*  $P = 0,014$

\*\*  $P = 0,033$





патогенными. В преобладающем числе образцов, полученных у девочек с atopическим дерматитом, определены ДНК *Eubacterium* (92,6%), *Megasphaera spp./Velionella spp./Dialister* (92,6%), *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.* (85,2%), *Pr. bivia/Porphyromonas spp.* (81,5%), *Peptostreptococcus spp.* (81,5%), *Enterococcus spp.* (81,5%) и *Streptococcus spp.* (77,8%). Наиболее редко выявляли ДНК *Lactobacillus spp.* (29,6%) и *G. vaginalis* (18,5%) (рис. 2).

Сравнительный анализ с группой здоровых сверстниц показал, что ДНК *G. vaginalis* при atopическом дерматите обнаруживалась в общей бактериальной массе в 3,2 раза ( $p = 0,001$ ), а *Lactobacillus spp.* — в 2,4 раза ( $p = 0,002$ ) реже.

При уточнении количества ДНК выделенных групп микроорганизмов в образце, расположенных в градиентном ряду, статистически значимых отличий от группы контроля не найдено: *Pr. bivia/Porphyromonas spp.* — 5,5 (5,1–6,1), *Eubacterium* — 5,1 (4,4–5,5), *Megasphaera spp./Velionella spp./Dialister* — 5,1 (4,4–5,4), *Snethia spp./Fusobacterium spp./Leptotrihia* — 4,9 (4,3–5,8), *Enterobacterium* — 4,7 (3,7–5,1), *Peptostreptococcus spp.* — 4,6 (4,2–5,4), *Streptococcus spp.* — 4,3 (3,9–4,5), *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.* — 4,1 (3,6–4,3), *G. vaginalis* — 3,7 (3,2–4,4), *Staphylococcus spp.* — 3,6 (3,2–4,3), *Lachnobacterium spp./Clostridium spp.* — 3,6 (3,3–3,8), *Bifidobacterium* — 3,4 (3,1–3,8), *A. vaginae* — 3,2 (2,3–4,0), *Enterococcus spp.* — 2,7 (2,2–3,2), *Lactobacillus spp.* — 2,3 (2,2–2,6) log/ГЭ/образец.

При анализе образцов, полученных от девочек, страдающих сращением малых половых губ, было выявлено, что медиана общей бактериальной массы характеризовалась значением 5,7 log/ГЭ/образец. Как и в других группах, в большинстве образцов обнаруживали анаэробные группы микроорганизмов. Однако по сравнению с участницами контрольной группы у пациенток с рецидивом сращения малых половых губ микроорганизмы группы *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.* выявляли примерно в 1,2 раза чаще (100% против 83%;  $p = 0,018$ ) (рис. 3).

Количественные значения выявленных групп не имели статистически значимых различий с таковыми у здоровых девочек и были следующими: *Pr. bivia/Porphyromonas spp.* — 5,1 (4,5–5,6), *Eubacterium* — 4,8 (4,6–5,4), *Enterobacterium* — 4,5 (3,7–4,8), *Megasphaera spp./Velionella spp./Dialister* — 4,4 (4,0–5,1), *Peptostreptococcus spp.* — 4,4 (4,0–4,9), *Streptococcus spp.* — 4,3 (3,4–4,7), *Snethia spp./Fusobacterium spp./Leptotrihia* — 4,3 (3,3–5,0) log/ГЭ/образец. ДНК *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.* определялись в массе, равной 3,8 (3,4–4,5), *Staphylococcus spp.* — 3,6 (3,2–4,0), *Lachnobacterium spp./Clostridium spp.* — 3,4 (3,2–3,9), *Enterococcus spp.* — 3,0 (2,5–4,1), *G. vaginalis* — 3,0 (2,7–3,2), *Bifidobacterium* — 3,0 (2,8–3,3), *A. vaginae* — 2,2 (1,9–2,7), *Lactobacillus spp.* — 2,0 (1,7–2,2) log/ГЭ/образец. ДНК грибов рода *Candida* была обнаружена в пограничной с нормой концентрации, но лишь у одной из обследованных девочек.

Следует указать, что ни в одном из изученных 217 образцов не выявили ДНК *Str. pyogenes*, *St. aureus*, *M. genitalium*, *Ureaplasma spp.* (*Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*), *Ch. trachomatis*.

С учетом полученных данных представило интерес изучение состояния локального иммунитета слизистой оболочки влагалища. В доступной литературе не удалось обнаружить данных об особенностях локального иммунитета, исследованного с учетом спектра и уровней экспрессии генов цитокинов на слизистой оболочке влагалища у девочек периода раннего детства. Современные методики идентификации позволили нам получить уровни экспрессии определенных генов цитокинов и рассчитать их медиану и квартильные интервалы в обследованных группах. За нормативные приняли показатели девочек контрольной группы. Уровни экспрессии цитокинов были нормированы относительно референсных генов, что позволило принять полученные уровни экспрессии у здоровых девочек за единицу и провести сравнение их медианных значений и квартильных интервалов в клинических группах с использованием

Рис. 2. Частота обнаружения групп различных микроорганизмов у девочек с atopическим дерматитом и в группе контроля, %.

\*  $P = 0,001$

\*\*  $P = 0,002$

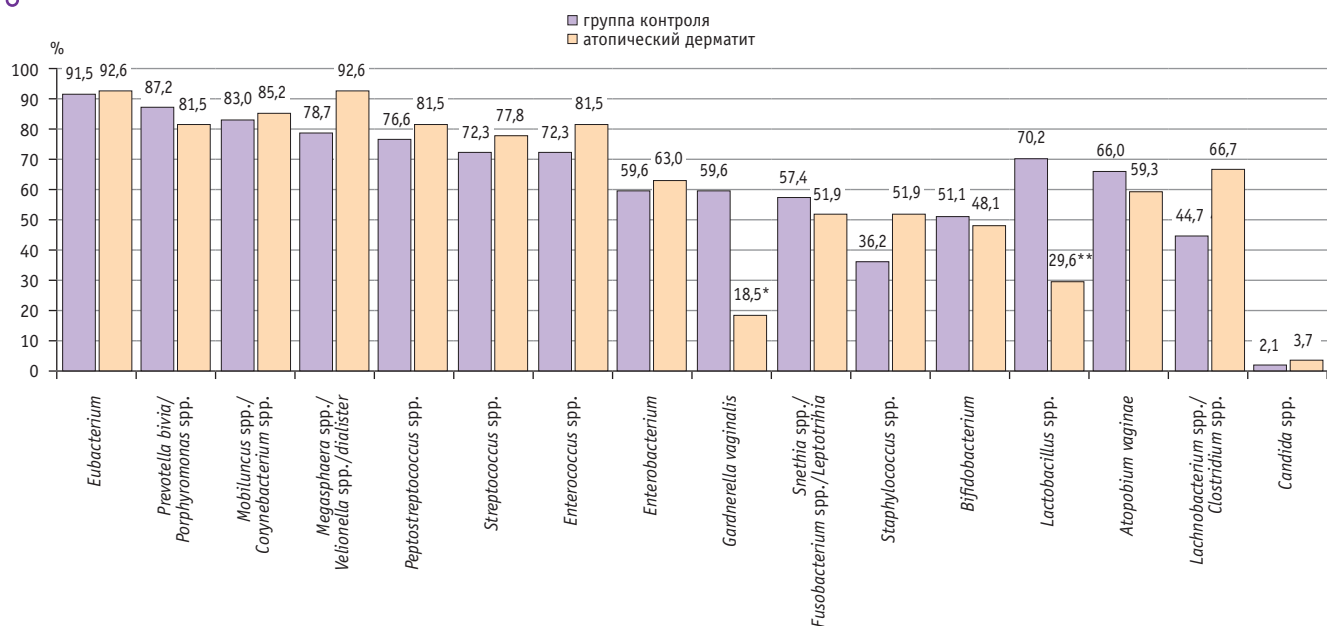
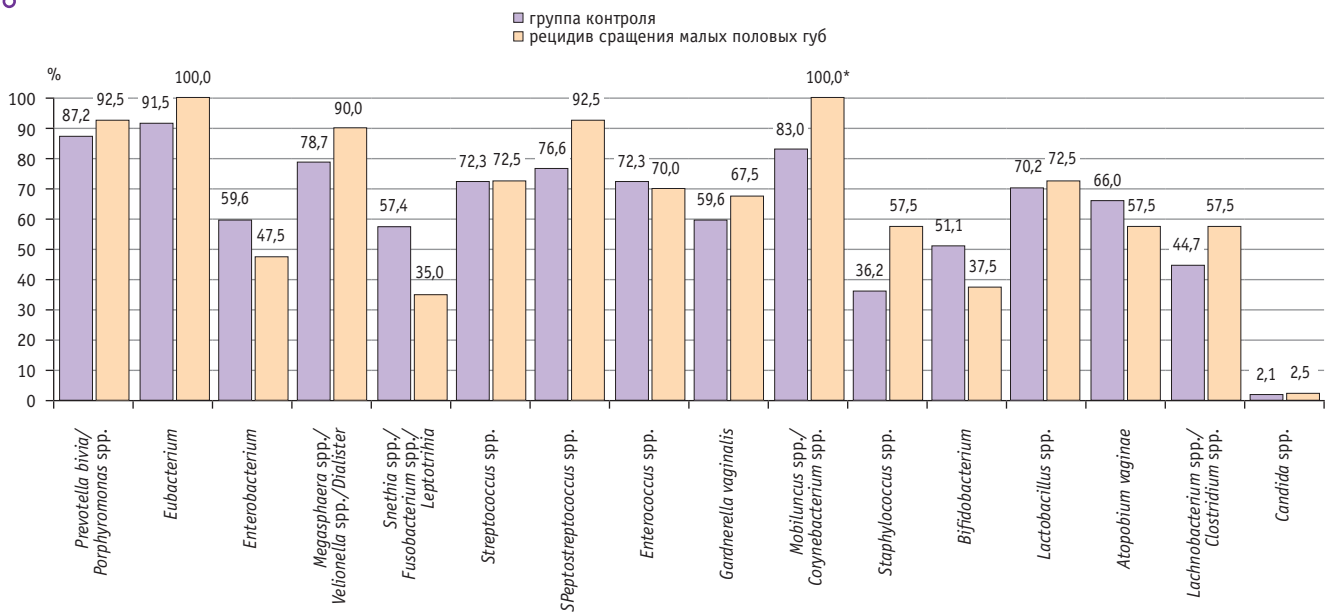


Рис. 3. Частота выявления групп различных микроорганизмов у девочек с рецидивом сращения малых половых губ и в группе контроля, %.  
\*  $P = 0,018$



статистических методов оценки. Более подробно описаны лишь те, которые оказались значимо изменены.

По сравнению с нормой при остром бактериальном вульвовагините уровень экспрессии маркера лейкоцитарной реакции CD45 оказался увеличенным в 1,7 раза ( $p = 0,01$ ). Как известно, этот цитокин, являясь общим лейкоцитарным антигеном, экспрессируется популяцией Т-, В- и Nk-клеток, моноцитами/макрофагами. Напротив, уровень экспрессии ИЛ-18, продуцируемого макрофагами и способствующего индукции выработки ИФН- $\gamma$ , оказался в 1,9 раза меньшим, чем у здоровых участниц исследования ( $p = 0,04$ ). Других значимых отклонений от группы контроля с учетом критерия Манна — Уитни не было.

В группе девочек с атопическим дерматитом выявлено более низкое, чем в контрольной группе, содержание большинства мРНК генов цитокинов. Однако значимо меньшими были лишь уровни ИЛ-8 ( $p = 0,03$ ), ИЛ-10 ( $p = 0,02$ ) и CD45 ( $p = 0,05$ ). Подобная ситуация вполне объяснима, так как ИЛ-8, вырабатываемый тучными клетками, эндотелием, моноцитами, лимфоцитами, воздействуя на нейтрофилы, базофилы, Т-клетки, кератиноциты, вызывает хемотаксис, ангиогенез, освобождение супероксида. ИЛ-10, продуцируемый Т-клетками, подавляет синтез цитокинов, воспалительный и иммунный ответ, в том числе Т-клеточную пролиферацию.

У девочек с рецидивом сращения малых половых губ отмечались низкие уровни экспрессии абсолютно всех изученных цитокинов. В 1,4 раза меньше нормы была экспрессия ИЛ-18 ( $p = 0,04$ ), в 1,2 раза — ИЛ-10 ( $p = 0,008$ ), в 2,7 раза — ИЛ-1 $\beta$  ( $p = 0,003$ ). ИЛ-1 $\beta$  секретируется макрофагами, большими гранулярными лимфоцитами и В-клетками. Он индуцирует экспрессию молекул адгезии на клетках эндотелия, что способствует миграции лейкоцитов. Участвуя в локальном и системном воспалении и являясь частью врожденного иммунитета, ИЛ-1 $\beta$  представляет собой один из мощнейших регуляторов активности лейкоцитов.

Показатель ИЛ-12 $\alpha$  при сращении малых половых губ был меньше в 1,9 раза, чем у здоровых девочек ( $p = 0,003$ ).

Этот цитокин продуцируется макрофагами, дендритными клетками. Представляя собой сильный стимулятор продукции ИФН- $\gamma$  Т- и Nk-клеток, ИЛ-12 $\alpha$  регулирует Th-1 дифференцировку.

У девочек с рецидивом сращения малых половых губ по сравнению с контрольной группой была в 1,9 раза меньше экспрессия ТФР- $\beta$  ( $p = 0,0001$ ). Продукентами этого белка служат множество клеток, включая стромальные, эпителиальные клетки, макрофаги, регуляторные Т-лимфоциты, многие разновидности опухолевых клеток. Он секретируется в неактивной форме, и для его активации требуется протеолитическое расщепление молекулы, чтобы она приобрела способность взаимодействовать с высокоаффинными рецепторами. Одной из функций ТФР- $\beta$  является снижение выработки воспалительных цитокинов, способствующее заживлению ран, подавлению роста рубцовой ткани.

Кроме того, у пациенток с рецидивом сращения малых половых губ была в 1,5 раза меньше, чем в группе контроля, экспрессия ФНО- $\alpha$  ( $p = 0,01$ ), выработка которого осуществляется макрофагами, тучными клетками и лимфоцитами. Этот цитокин действует как активатор макрофагов, гранулоцитов, цитотоксических клеток, активирует адгезию лейкоцитов к клеткам эндотелия, индуцирует белок острой фазы, стимулирует ангиогенез, повышает выработку молекул главного комплекса гистосовместимости 1-го класса.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя полученные данные, можно заключить, что наличие рецидивирующего сращения малых половых губ у девочек раннего возраста не связано с острым воспалительным процессом инфекционной этиологии. Групповое представительство микроорганизмов на слизистой оболочке влагалища у девочек раннего возраста характеризуется динамичным изменением качественного состава различных их групп. Возможно, баланс микробиологического сообщества влагалища у таких девочек сохраняется за счет присутствия определенных групп микроорганизмов при их минимальных количественных значениях. При этом немаловажную

регулирующую роль играют *Gardnerella vaginalis* с определенными минимальными количественными показателями.

Использование ПЦР в режиме реального времени позволяет оценить состояние микроценоза слизистой влагалища у девочек дошкольного возраста, оно обязательно должно включать расширенный спектр микроорганизмов, в том числе типирование *Lactobacillus spp.*, отдельное определение *G. vaginalis*, *Enterococcus* и учет как общей группы *Staphylococcus spp.* и *Streptococcus spp.*, так и их патогенных видов. Оценивать количественные значения полученных групп микроорганизмов следует, обращая особое внимание на наличие и количество *Lactobacillus spp.* и *G. vaginalis*. При повышении их

соотношения более  $-0,5 \log/\text{ГЭ}/\text{образец}$  и появлении клинической симптоматики устанавливают диагноз вагинита.

У девочек дошкольного возраста с целью прогнозирования различных патологических процессов целесообразно проводить анализ локальной экспрессии мРНК генов цитокинов ИЛ-18, CD45, ТФР- $\beta$ , ФНО- $\alpha$ . При снижении уровней экспрессии мРНК генов ТФР- $\beta$  и ФНО- $\alpha$  у девочек в возрасте до 3 лет учитывают возможный риск рецидива сращения малых половых губ. В свою очередь, при росте уровней экспрессии мРНК генов CD45 и снижении такового ИЛ-18 по сравнению с референсными значениями устанавливают диагноз вульвовагинита.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kumetz L. M., Quint E. H., Fisseha S., Smith Y. R. Estrogen treatment success in recurrent and persistent Labial agglutination. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2006; 19(6): 381–4.
2. Fields S. W. Case report: treatment of labial adhesions in a child. *J. RX Trial.* 2006. 10(1): 66–7.
3. Dei M., Di Maggio F., Di Paolo G., Bruni V. Vulvovaginitis in childhood. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2010; 24(2): 129–37.
4. Orga P. L., Welliver R. C. Sr. Effects of early environment on mucosal immunologic homeostasis, subsequent immune responses and disease outcome. In: Barker D. J. P., Bergmann R. L., Orga P. L., eds. *The window of opportunity: pre-pregnancy to 24 months of age.* 61. Basel: Karger; 2008: 145–81.
5. Yang T. M., William W. K. To Paediatric labial adhesions: evaluation of response to topical oestrogen therapy. *Hong Kong J. Gynaecol. Obstet. Midwif.* 2007; 7(1): 37–40.
6. Батырова З. К., Уварова Е. В., Донников А. Е., Трофимов Д. Ю. Способ центильной оценки микроценоза слизистой влагалища у девочек в возрасте от 0 до 3 лет. Патент на изобретение № 2545897 от 26.02.2015. [Batyrova Z. K., Uvarova E. V., Donnikov A. E., Trofimov D. Yu. *Sposob tsentil'noi otsenki mikrotsenozov slizistoi vlagalishcha u devochek v vozraste ot 0 do 3 let.* Patent na izobretenie № 2545897 ot 26.02.2015. (in Russian)]
7. Батырова З. К., Уварова Е. В., Латыпова Н. Х., Донников А. Е., Муравьева В. В., Тимофеева Л. А. и др. Клинические и микробиологические особенности вульвовагинита у девочек дошкольного возраста, возможности диагностики на ранних этапах развития. *Фарматека.* 2015; 12(305). <http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/31720> [Batyrova Z. K., Uvarova E. V., Latypova N. Kh., Donnikov A. E., Murav'eva V. V., Timofeeva L. A. i dr. *Klinicheskie i mikrobiologicheskie osobennosti vul'vovaginita u devochek doshkol'nogo vozrasta, vozmozhnosti diagnostiki na rannikh etapakh razvitiya.* *Farmateka.* 2015; 12(305). <http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/31720> (in Russian)]
8. Волкова Е. Н. Атопический дерматит. *Лечащий врач.* 2006; 9: 22–9. [Volkova E. N. *Atopicheskii dermatit.* *Lechashchii vrach.* 2006; 9: 22–9. (in Russian)]
9. Гриневич Е. В. Характеристика микробиоценозов влагалища, кишечника и мочевого пузыря при вульвовагинитах у девочек раннего возраста в зависимости от различных факторов риска: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Смоленск; 2005. 20 с. [Grinevich E. V. *Kharakteristika mikrobiotsenozov vlagalishcha, kishechnika i mochevyvodyashchikh putei pri vul'vovaginitakh u devochek rannego vozrasta v zavisimosti ot razlichnykh faktorov riska:* Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Smolensk; 2005. 20 s. (in Russian)]
10. Миннигулова Г. М. Медико-социальные аспекты возникновения синехий вульвы у девочек «нейтрального периода»: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара; 2009. 23 с. [Minnigulova G. M. *Mediko-sotsial'nye aspekty vozniknoveniya sinekhiy vul'vy u devochek "neitral'nogo perioda":* Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Samara; 2009. 23 s. (in Russian)]
11. Намазова, Л. С., Вознесенская Н. И., Сурков А. Г. Атопический дерматит. *Лечащий врач.* 2006; 4: 72–8. [Namazova, L. S., Voznesenskaya N. I., Surkov A. G. *Atopicheskii dermatit.* *Lechashchii vrach.* 2006; 4: 72–8. (in Russian)]

Библиографическая ссылка:

Уварова Е. В., Батырова З. К., Кумыкова З. Х., Донников А. Е., Бурменская О. В., Намазова-Баранова Л. С. Микробиоценоз и локальный иммунитет слизистой оболочки влагалища у девочек в раннем детстве: норма и патология // *Доктор.Ру.* 2017. № 3 (132). С. 59–65.

Citation format for this article:

Uvarova Ye. V., Batyrova Z. K., Kumyukova Z. Kh., Donnikov A. Ye., Burmenskaya O. V., Namazova-Baranova L. S. Microbiota and Local Immunity of Vaginal Mucosa in Very Young Girls: Normal and Abnormal Parameters. *Doctor.Ru.* 2017; 3(132): 59–65.





# Хронический цервицит, ассоциированный с папилломавирусной инфекцией: диагностика и тактика ведения пациенток

Г. Р. Байрамова, А. С. Амирханян, И. И. Баранов, О. В. Бурменская, Е. А. Калинина, Т. В. Припутневич, М. Ю. Бобров, Е. С. Буняева

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва

**Цель исследования:** провести систематический анализ сведений, имеющихся в современной литературе, о диагностике и тактике ведения пациенток с хроническим цервицитом (ХЦ), ассоциированным с папилломавирусной инфекцией (ПВИ), основанных на результатах клинических, кольпоскопических, морфологических и молекулярно-генетических обследований.

**Основные положения.** Применение клиничко-морфологических и молекулярно-генетических маркеров воспаления с учетом выявленных типов вируса папилломы человека (ВПЧ) позволяет индивидуально подходить к ведению пациенток с ХЦ, ассоциированным с ПВИ. Диагностика ХЦ направлена в первую очередь на выявление причины воспаления, а лечение патологических процессов должно проводиться дифференцированно в каждом конкретном случае в зависимости от этиологического фактора и степени поражения шейки матки.

**Заключение.** Использование предлагаемой тактики ведения способствует уменьшению частоты деструктивных вмешательств и помогает обосновать щадящее лечебное воздействие на пациенток репродуктивного возраста.

**Ключевые слова:** хронический цервицит, папилломавирусная инфекция, жидкостная цитология, ВПЧ-тестирование, микрорибонуклеиновая кислота.



## Chronic Human Papillomavirus-associated Cervicitis: Diagnosis and Therapeutic Approaches

G. R. Bairamova, A. S. Amirkhanyan, I. I. Baranov, O. V. Burmenskaya, Ye. A. Kalinina, T. V. Priputnevich, M. Yu. Bobrov, Ye. S. Bunyaeva

V. I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

**Study Objective:** To conduct a systematic analysis of data in recent publications on the diagnosis of and therapeutic approaches to chronic cervicitis (CC) associated with human papillomavirus (HPV), based on the results of physical examination, colposcopy, morphology, and molecular genetic analysis.

**Key Points:** Using clinical, morphological, and molecular genetic inflammation markers and information about identified HPV types allows for tailoring the management of HPV-associated CC. Diagnosis of CC primarily aims to detect the cause of inflammation. Treatment of all abnormalities should be individually tailored, depending on the etiology and severity of cervical disease.

**Conclusion:** Applying the described approach to treatment helps reduce the number of destructive interventions and provides a basis for conservative therapeutic choices for women of reproductive age.

**Keywords:** chronic cervicitis, human papillomavirus infection, liquid-based cytology, HPV testing, microribonucleic acid.

В настоящее время одними из приоритетных направлений акушерства и гинекологии являются профилактика и лечение заболеваний шейки матки, среди которых цервицитам уделяется особое внимание ввиду высокой частоты их встречаемости у женщин, приходящих на амбулаторно-поликлинический прием с жалобами на патологические выделения из половых путей. Развитие цервицитов и вульвовагинитов обусловлено сложными взаимоотношениями внутри микробного пейзажа — возбудителей ИППП с условно-патогенными аэробными и анаэробными бактериями, грибами и другими микроорганизмами влажной экосистемы [1]. В исследовании N. K. Bh. Jayakumar (2016) выявлено, что среди 613 женщин хронический цервицит (ХЦ) неспецифической этиологии был у 547 (89,2%), его

верифицировали на основании гистологического исследования биопатов шейки матки [2]. По данным В. Н. Серова и соавт. (2016), у 27,5% гинекологических больных обнаружена патология шейки матки, при этом цервициты — у каждой третьей пациентки (34,9%) [3].

Исследование Г. Р. Байрамовой (2013) показало, что среди женщин с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом у каждой второй (50,6%) диагностируют ХЦ с признаками дистрофически измененного эпителия шейки матки, свидетельствующими о длительном воспалительном процессе, что подтверждено данными морфологического исследования [4]. Развитие цервицитов может стать результатом изменения иммунных механизмов, физического и химического воздействия, травматизации шейки матки во время родов,

Амирханян Арmine Самвеловна — аспирант научно-поликлинического отделения ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: 07062005@mail.ru

Байрамова Гюльдана Рауфовна — д. м. н., заведующая по клинической работе научно-поликлинического отделения ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: bayratova@mail.ru

Баранов Игорь Иванович — д. м. н., профессор, заведующий организационно-методическим отделом Службы научно-организационного обеспечения ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: i\_baranov@orapina4.ru

Бобров Михаил Юрьевич — к. х. н., доцент, заведующий лабораторией молекулярной патофизиологии ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: m\_bobrov@orapina4.ru

Буняева Екатерина Святославовна — ординатор 1-го года обучения ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: 07062005@mail.ru

Бурменская Ольга Владимировна — д. б. н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических методов исследования ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: burmenska@mail.ru

Калинина Елена Анатольевна — д. м. н., доцент, заведующая отделением вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени Б. В. Леонова ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: e\_kalinina@orapina4.ru

Припутневич Татьяна Валерьевна — д. б. н., заведующая отделом микробиологии и клинической фармакологии ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: priput1@gmail.com

абортов, диагностических выскабливаний полости матки и цервикального канала. Атрофический цервицит является также проявлением снижения уровней эстрогенов у женщин в период менопаузы. Возможно развитие ХЦ и при ассоциации с системными воспалительными заболеваниями, такими как узелковый полиартрит, синдром Бехчета и др. [5].

В настоящее время известно, что одним из наиболее значимых факторов, способных инициировать и поддерживать хроническое воспаление шейки матки, является папилломавирусная инфекция (ПВИ). ВПЧ — это группа двухцепочечных и безоболочечных ДНК-содержащих вирусов, в состав которых входят два структурных гена (*L1* и *L2*) и семь функциональных генов (*E 1–7*), участвующих в различных доброкачественных и злокачественных изменениях слизистых оболочек и эпителия кожи [6]. По данным Л. И. Мальцевой и соавт. (2012), около 86% женщин с ХЦ инфицированы ВПЧ [7].

По сведениям Европейского отделения Международного общества по изучению инфекции в акушерстве и гинекологии, сейчас известны более 200 типов ВПЧ, более 40 из которых способны поражать слизистые оболочки половых органов. Типы ВПЧ делятся на высокоонкогенные (16-й, 18-й, 31-й, 33-й, 35-й, 39-й, 45-й, 51-й, 52-й, 56-й, 58-й, 59-й, 68-й, 73-й, 82-й) и низкоонкогенные (6-й, 11-й, 40-й, 42–44-й, 61-й, 70-й, 72-й, 81-й) [8]. Типирование ВПЧ позволяет проводить динамическое наблюдение и прогнозировать развитие вирусной инфекции, так как высокоонкогенные типы ВПЧ являются основным фактором возникновения неопластических процессов шейки матки [9]. Исследование L. Giannella и соавт. (2015), показало, что среди женщин с гистологически верифицированным диагнозом цервикальной интраэпителиальной неоплазии (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN) III степени у 63,6% выявляли ВПЧ 16-го типа, у 7% — 33-го, у 6,2% — 18-го, у 5,4% — 31-го. Вместе с тем авторы обнаружили, что ВПЧ 16-го типа чаще встречается у пациенток моложе 35 лет. В 70% наблюдений инвазивный рак шейки матки был обусловлен ВПЧ 16-го и 18-го типов [10].

В силу того, что ВПЧ эпителиофилен и не определяется в крови, выработка антител иммунной системой низкая и не способна обеспечить длительный и надежный иммунитет, это позволяет вирусу долго персистировать в организме человека [11]. Такие случаи вызывают повышенный интерес, поскольку считается, что ПВИ обладает низкой иммуногенностью и, возможно, не вызывает воспалительную реакцию, а между тем при обследовании шейки матки выявляются изменения, характерные для ХЦ [12].

Персистенция высокоонкогенных типов ВПЧ более 2 лет является наиболее опасным фактором прогрессии предрака шейки матки. При персистенции ВПЧ 16-го типа риск плоскоклеточного интраэпителиального поражения (Squamous Intraepithelial Lesions, SIL) составляет 40–50%, при ВПЧ 26-го типа — 30–40%; 31-го, 58-го, 82-го типов — 20–30%; 18-го, 33-го, 35-го, 51-го, 52-го типов — 10–20% [13].

Метод качественной диагностики ДНК ВПЧ высокочувствителен и информативен, но не позволяет прогнозировать течение инфекции, которая в некоторых случаях элиминируется без лечения. Наибольшей прогностической значимостью обладают количественные методы определения вирусной нагрузки — ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ), метод Digene Hybrid Captur System II («двойной генной ловушки») и другие, дающие возможность прогнозировать элиминацию ВПЧ или прогрессирование инфекции до дисплазии [14].

По данным E. Mirzaie-Kashani и соавт. (2014), при оценке частоты ПВИ при ХЦ, предраке и раке шейки матки среди 122

пациенток у 79 гистологически верифицировали диагноз ХЦ. При этом у 74,5% женщин с ХЦ была выявлена и ПВИ [15].

Инфицированность ВПЧ превалирует среди женщин в возрасте 15–25 лет, после 25 лет частота его встречаемости снижается. Отмечено, что у девочек-подростков и молодых женщин в 80–90% случаев происходит самоэлиминация ВПЧ и регрессия имеющейся ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки в отличие от женщин старшей возрастной группы. Среднее время элиминации ВПЧ у подростков составляет 8 месяцев, а у женщин 18–25 лет — 1,5–2 года, срок элиминации во многом связан с наличием сопутствующих воспалительных процессов и успешностью их лечения. В то же время при ХЦ чаще выявляется клинически незначимый уровень вирусной нагрузки ВПЧ ( $< 3 \log$  на 105), а при SIL порог прогрессии ВПЧ бывает превышен ( $> 5 \log$  на 105) [16].

Факторы, способствующие персистенции ВПЧ и запуску патологического процесса в шейке матки, недостаточно изучены. J. V. Fernandes и соавт. (2015) показали, что ВПЧ может вызвать генетические перестройки, хромосомные инверсии и транслокации, привести к активации онкогенов и нестабильности генома. Эти изменения становятся причиной высокого риска малигнизации и развития рака шейки матки [17]. Активация онкобелков вызывает воспаление посредством запуска сигнальных механизмов при участии активных форм кислорода и азота, играющих роль в продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов, факторов роста, ферментов, включая циклооксигеназу и металлопротеиназы, простогландинов и различных видов микроРНК. Перечисленные медиаторы влияют на пролиферацию, ангиогенез, старение и гибель клеток, вызывая соматические мутации, метилирование ДНК и в итоге развитие ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки.

Длительная персистенция высокоонкогенных типов ВПЧ приводит к интеграции вирусной ДНК в геном клетки-хозяина и гиперэкспрессии онкогенных белков E5, E6 и E7. Белки E5 снижают экспрессию главного комплекса гистосовместимости 1-го класса, способствуя росту уровня циклооксигеназы, что активирует секрецию простагландинов и ведет к развитию признаков воспаления. Продукты онкобелков E6 и E7 инактивируют p53 и внутриклеточные белки, в результате чего утрачивается контроль клеточного цикла и репарации ДНК, а это приводит к накоплению мутаций, что повышает риск малигнизации. Соответственно, экспрессия онкобелка E7 коррелирует со степенью тяжести неопластического процесса шейки матки.

Результаты исследования [17] свидетельствуют, что ПВИ носит транзитный характер и в течение 30 месяцев возможна элиминация вируса, так как ВПЧ обладает иммуногенными свойствами, т. е. способностью активировать реакции противовирусного адаптивного ВПЧ-специфического и врожденного иммунитета. При этом, как утверждают авторы, ПВИ не является достаточным условием для развития ХЦ и трансформации инфицированных клеток, если она не сопровождается дополнительными факторами, такими как воздействие физических и химических агентов, гормональные и иммунологические изменения, присоединение ИППП, в частности вируса простого герпеса 2-го типа, гонореи и хламидиоза. С вовлечением в воспалительный процесс именно этих возбудителей чаще всего связано появление выраженной воспалительной реакции и формирование истинной эрозии шейки матки [17].

У 25–48% пациенток ХЦ протекает бессимптомно. Поскольку влагалище и шейка матки — это единая морфофункциональная система, признаки вульвовагинита в большинстве случаев сочетаются с клиническими проявлениями

цервицита. Такие симптомы, как обильные бели из половых путей, дизурические явления, кровянистые выделения, в том числе и после полового акта, могут беспокоить пациентку на протяжении нескольких месяцев и даже лет [18].

Следует отметить, что при ВПЧ-ассоциированном цервиците вследствие отсутствия ярко выраженных клинических проявлений диагностика заболевания затруднена. Длительное воспаление ведет к дистрофическим изменениям в клетках многослойного плоского эпителия шейки матки, нарушениям ферментативных процессов, из-за которых уменьшается содержание гликогена в тканях или он временно полностью исчезает. При хроническом процессе поражается строма в результате ее инфильтрации и утолщения соединительнотканых сосочков на обширных участках слизистой шейки матки. Вследствие расширения и полнокровности сосудов при осмотре шейка матки отечная, с очаговой гиперемией. При распространении процесса на шеечные железы содержится их становится мутным, густым и гнойным, формируя ретенционные кисты с плотной фиброзной капсулой, поверхность которых перерастянута, с выраженным расширенным сосудистым рисунком. Пролиферация фиброзной ткани при длительном воспалении вызывает гипертрофию шейки матки, при этом процесс регенерации замедляется и извращается, полноценного разрешения не происходит и нормальная структура тканей не восстанавливается [19].

Диагностика, прогнозирование и определение правильной тактики ведения пациенток с заболеваниями шейки матки, ассоциированных с ПВИ, базируются на результатах ряда исследований: выявления ДНК ВПЧ с помощью ПЦР-РВ с типированием и определением количества геномных эквивалентов вируса или обнаружения ДНК ВПЧ с помощью реакции гибридизации вирусной ДНК с РНК-зондом (Digene-тест, Cobas HPV Test и др.); цитологического исследования (традиционного или жидкостного); определения онкобелков Е6 и Е7; оценки экспрессии молекулярно-генетических маркеров пролиферации p16 и Ki67 иммуноцитохимическим (ИЦХ), иммуногистохимическим (ИГХ) методами; расширенной кольпоскопии; гистологического исследования биоптата шейки матки. Вместе с тем нередко случаи расхождения результатов клинического, цитологического, кольпоскопического исследования и ВПЧ-тестирования [20].

Известно, что цитологическое исследование, являясь основным методом скрининга, при высокой специфичности обладает низкой чувствительностью, а результаты в значительной степени зависят от квалификации цитолога. Однако наличие воспаления в ряде случаев может симулировать картину SIL шейки матки, и цитологу нередко трудно отличить ВПЧ-ассоциированный цервицит от плоскоклеточного интраэпителиального поражения низкой степени (low-grade SIL, LSIL). Цитологическая диагностика позволяет оценить клиническую ситуацию. Заключение цитолога при ХЦ может варьировать в зависимости от интенсивности воспаления. При слабовыраженном воспалении картина может не отличаться от таковой при норме.

По данным ряда авторов, хроническое воспаление и длительная персистенция ВПЧ приводят к пролиферации и нарушению дифференцировки клеток многослойного плоского эпителия [21, 22]. Так, цитологическая картина ХЦ представлена клетками многослойного плоского эпителия, при этом часть клеток — с выраженными дистрофическими изменениями, нарушением ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону ядра или с двумя ядрами. Ядро клетки — крупное, с размытыми контурами, гипохромное, с признаками псевдодискариоза. В цитологических мазках

определяются в значительном количестве нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты, плазматические клетки в виде очаговых скоплений, макро- и гистиоциты [23].

В последние годы, помимо традиционной цитологии, в клиническую практику активно внедряется жидкостная цитология (ЖЦ) (ThinPrep Pap test), которая является более чувствительным методом (при идентичной специфичности). Автоматизированная система оценки клеточного материала цитологического препарата при ЖЦ повышает качество приготовления и окраски препаратов и оптимизирует использование рабочего времени цитолога при просмотре препаратов. Внедрение в практику метода ЖЦ позволит сохранить все забранные клетки и исключить возможность потери образца. Кроме того, один и тот же образец, взятый для ЖЦ, может быть использован для выявления ВПЧ высокого онкогенного риска и для определения ИЦХ методом онкомаркеров SIL.

В исследовании Е. А. Коган и соавт. (2013) изучили клеточный состав поверхностного эпителия и его функциональное значение у 223 пациенток репродуктивного возраста с ХЦ, ассоциированным с ПВИ, с применением цитологического, гистологического исследований биоптатов шейки матки, ВПЧ-типирования методом ПЦР-РВ, а также ИЦХ и ИГХ анализа p16 и Ki67. Было показано, что длительная персистенция ВПЧ в клетках шейки матки приводит к хронизации воспаления и определяет возможность его патологического перерождения. Авторы оценивали распространенность высокоонкогенных типов ВПЧ и определили, что ВПЧ 16-го и 18-го типов не выявляется у пациенток с ВПЧ-ассоциированным ХЦ в отличие от других высокоонкогенных типов, которые исследователи обнаружили: 31-й, 33-й, 35-й, 39-й, 45-й, 51-й, 52-й, 56-й, 58-й, 59-й, 66-й и 68-й. В то же время ВПЧ 16-го и 18-го типов находили у женщин с цервицитом в сочетании с SIL. По данным ИГХ исследования биопсийных образцов находили единичные пролиферирующие Ki67-положительные клетки плоскоклеточного и железистого эпителия и единичные стареющие клетки, экспрессирующие p16. Гистологическое исследование биоптатов шейки матки у женщин с ВПЧ-ассоциированным ХЦ выявило специфический комплекс морфологических признаков воспаления, таких как лимфатическая инфильтрация, акантоз и койлоцитоз в эпителии [24].

Одним из методов обследования пациенток с патологией шейки матки является расширенная кольпоскопия. Эта процедура проводится при получении аномального цитологического мазка и/или при положительном ВПЧ-тесте. Расширенная кольпоскопия помогает выявить признаки цервицита, не всегда видимые невооруженным глазом, но всегда узнаваемые после выполнения проб с уксусной кислотой и раствором Люголя [25]. Характерные проявления ХЦ при расширенной кольпоскопии — появление пунктации, беспорядочно расположенных по всей поверхности шейки матки красных точек на фоне отчетной и гиперемированной слизистой оболочки. После обработки раствором уксусной кислоты красная пунктация приобретает ацетобелую окраску, а при проведении пробы с раствором Люголя неравномерно окрашивается экзоцервикс за счет диффузно расположенных светлых крапинок или округлых йод-негативных участков с расплывчатыми контурами на общем йод-позитивном фоне.

Часто встречающаяся кольпоскопическая картина — мелкая красная пунктация на розовом фоне плоского эпителия — «земляничная шейка», она вызывается в 70% случаев трихомонадами.

При поражении шейки матки ПВИ кондиломатозные очаги могут иметь макро- и микроскопические проявления виде



объемных сосочков, располагающихся отдельно по поверхности шейки матки или сгруппированных в кондиломатозные бляшки, которые не отделяются от нижележащей стромы и остаются фиксированными при попытке сдвинуть их шпатель. Проба с уксусной кислотой вследствие гиперкантоза многослойного плоского эпителия, индуцированного ВПЧ, обуславливает ацетофильную реакцию кондилом с блестящей поверхностью и четкими контурами. Вне кондиломатозных очагов воспаление стромы, индуцированное ПВИ, выражается в развитии сосудистой сети, возвышающейся в поверхностном эпителии. Сосуды формируют картину «посева» маленьких красных точек, локализованных по краю поражения или разбросанных по всей поверхности шейки матки, в виде чередования длинных и винтообразных полос по поверхности шейки либо радиальных, при которых сосудистая сеть сходится к наружному отверстию цервикального канала, в форме множественных петель или колец.

Возможна аномальная кольпоскопическая картина при ВПЧ-ассоциированном ХЦ с признаками дисплазии шейки матки в виде очагов реактивного акантоза, пара- или гиперкератоза, участков локальной дистрофии многослойного плоского эпителия с очаговыми и диффузными изменениями, появлением ацетобелого эпителия с нежной мозаикой и пунктацией, четко ограниченными или расплывчатыми йод-негативными участками. Все это нередко приводит к необоснованному применению деструктивных методов лечения и требует дополнительной оценки истинного риска канцерогенеза с дальнейшим определением онкобелков p16 и Ki67. Важно отметить, что результат кольпоскопии во многом зависит от квалификации врача. Преимущество данного метода — возможность прицельной биопсии с наиболее подозрительных участков шейки матки для последующего гистологического исследования [26].

Кольпоскопический, цитологический и гистологические методы исследования дают возможность диагностировать уже существующие патологические изменения шейки матки, в связи с этим необходим поиск прогностических маркеров, позволяющих оценить вероятность злокачественной трансформации на раннем этапе канцерогенеза, еще до возникновения фенотипических проявлений.

Одним из перспективных способов диагностики ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки является определение экспрессии молекулярно-генетических маркеров пролиферации p16 и Ki67 шейки матки ИГХ методом. Оно позволит интерпретировать окончательный диагноз при неоднозначных результатах цитологического исследования и ВПЧ-тестирования. Метод дает возможность определить наличие вирусных белков в клетке и степень нарушений клеточной регуляции в ответ на персистенцию в ней вируса. Белок p16 (INK4A) — продукт гена *CDKN2A*. Он подавляет активность циклин-зависимых киназ 4 и 6, регулирующих G1-фазу клеточного цикла. Экспрессия этого белка в нормальных клетках ограничена, но при ПВИ онкобелок E7 связывается с белком-супрессором опухоли ретинобластомы, ведет к ее деградации и в результате к избыточной экспрессии p16 [26]. Выявление атипичных клеток плоского эпителия шейки матки, экспрессирующих одновременно p16 и маркер пролиферации Ki67, указывает на индуцированное нарушение клеточного цикла и позволяет более точно диагностировать плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени (high-grade SIL, HSIL).

C. Bergeron и соавт. (2015) обследовали 27 349 женщин в возрасте от 18 до 65 лет с применением цитологического исследования, ВПЧ-типирования и определения экспрессии p16 и Ki67 ИГХ методом. Пациенткам по показаниям, таким

как наличие аномального цитологического мазка, и/или положительный ВПЧ тест, и/или положительная экспрессия p16 и Ki67, дополнительно проводили расширенную кольпоскопию (n = 2301) и прицельную биопсию шейки матки. При этом окраска цитологических препаратов двойным ИЦХ методом показала большую чувствительность по сравнению с окраской мазка гематоксилин-эозином — 86,0% и 68,5% соответственно (p < 0,001), при одинаковой специфичности — 95,2% и 95,4% (p = 0,15). Полученные результаты показали высокую специфичность ИЦХ метода [27]. Позитивная реакция на p16 и Ki67 требует индивидуального подхода, в ряде случаев — использования деструктивных методов лечения, таких как абляция или диагностическая электроэксцизия шейки матки.

Один из современных способов прогнозирования течения ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки — изучение генов метилирования. Исследования ряда авторов (2016) показали, что большое значение в развитии опухолевого роста имеют эпигенетические нарушения, такие как инактивация генов-супрессоров опухолевого роста. Гиперметилирование генов, в частности *PAX-1*, которые участвуют в канцерогенезе, является ранним маркером степени тяжести поражения шейки матки, оно также часто обнаруживается при предраковых состояниях. Данные исследования показали важную роль гена метилирования *PAX-1* в прогнозе развития SIL. Этот биомаркер может значительно снизить количество неясных цитологических мазков при скрининге и позволит выделить группу пациенток с CIN<sup>2+</sup> [20].

Другим немаловажным эпигенетическим маркером прогнозирования неопластических процессов шейки матки является фактор WIF-1. В злокачественных опухолях он находится в неактивном состоянии. Восстановление экспрессии WIF-1 в опухолевых клетках приводит к выраженной опухолевой супрессии, снижению инвазивного и метастатического потенциала на фоне понижения экспрессии маркеров опухолевых стволовых клеток. При этом основные механизмы инактивации фактора WIF-1 — промоторное ДНК-метилирование и эпигенетическое выключение кодирующего его гена на ранних этапах онкогенеза. Статус метилирования гена, кодирующего фактор WIF-1, — достоверный диагностический и прогностический онкомаркер в процессе лечения [22].

Известно, что воспалительные процессы нижнего отдела половых путей женщины сопровождаются изменениями иммунологических показателей. O. Bourmenskaya и соавт. (2014) обнаружили, что применение интегрального критерия оценки транскрипционного профиля генов иммунной системы, таких как *ИЛ-18*, *CD-45*, *ТФР-1β*, *ИЛ-12α*, *ФНО-α*, *TLR-4*, *GATA-3*, *ИЛ-8*, *ИЛ-1β*, *ИЛ-10*, играют ключевую роль в диагностике аэробного вагинита и бактериального вагиноза. По-видимому, дальнейшее изучение экспрессии мРНК генов иммунной системы в качестве маркеров воспаления позволит совершенствовать диагностику ХЦ, протекающего на фоне ПВИ, а комплексное использование клинико-лабораторных методов исследования — оптимизировать и дифференциально подходить в каждом конкретном случае к тактике ведения пациенток с ХЦ, ассоциированным с ПВИ [28].

По данным А. Л. Унаняна и Ю. М. Коссович (2012), при наличии хронического экзоцервицита, не поддающегося медикаментозной терапии, показано выполнение прицельной биопсии измененного участка шейки матки в I фазу менструального цикла с последующим гистологическим исследованием материала [5]. Показания к проведению гистологического исследования при ВПЧ-ассоциированном ХЦ — наличие кольпоскопических признаков поражения шейки матки

при отсутствии данных за HSIL (согласно ЖЦ) или при LSIL без положительной динамики при наблюдении за пациенткой старше 35 лет в течение 18–24 мес. При зоне трансформации III типа обязательно также выскабливание цервикального канала с последующей гистологической верификацией соскоба. Биопсию необходимо проводить под кольпоскопическим контролем. Использование методов радиоволновой хирургии (аппарата Сургитрон и др.) позволяет контролировать размер иссекаемого участка, глубину биопсии и получить образцы с минимальными коагуляционными повреждениями [21].

Лечение ХЦ, как и диагностика, остается сложной задачей, несмотря на широкий арсенал средств и методов. Вследствие противоречий в понимании роли иммунной системы, количественного и качественного состава микробиоценоза влагалища, вирусной нагрузки высокоонкогенных типов ВПЧ у женщин с ХЦ отсутствует единый подход к терапии [29]. Современные врачи определяют тактику ведения таких пациенток, основываясь на личных предпочтениях, выбирая между длительно используемыми консервативными и деструктивными методами, так как нет единого алгоритма ведения больных [19]. До настоящего времени не прекращается поиск лекарственных средств иммунной коррекции, стимулирующих неспецифический иммунитет, что способствовало бы элиминации клеток, инфицированных ВПЧ, или снижению вирусной активности и перехода ПВИ в стадию устойчивой ремиссии [26].

Терапия ХЦ должна быть комплексной, поэтапной, необходимо принимать во внимание возможность микст-инфекции. Лечение следует назначать только после постановки диагноза с применением современных диагностических технологий и щадящих методов терапии у пациенток репродуктивного возраста. Чаще всего проводят этиотропное лечение ХЦ, основанное на данных обследования по стандартным схемам [30]. Большое значение имеют коррекция биоценоза влагалища и терапия сопутствующих бактериальных инфекций с учетом результатов микробиологических исследований.

Л. И. Мальцева и соавт. (2013) изучили возможности дифференцированного подхода к диагностике и лечению ХЦ у женщин с ВПЧ [7]. Авторы показали, что у женщин с персистирующим течением ПВИ ХЦ протекает на фоне ИППП и наличия условно-патогенных возбудителей значимо чаще, чем у пациенток с транзитным течением заболевания. У каждой третьей женщины была выявлена ассоциация с условно-патогенной микрофлорой, а у каждой второй — от 2 до 4 инфекционных агентов, таких как хламидии, уреа- и микоплазмы, трихомонадная инфекция, вирус простого герпеса 2-го типа и др. Доминирующими по частоте встречаемости в данном исследовании оказались грибы рода *Candida*, которые обнаружили у 33,8% участниц с персистирующей ПВИ и у 17% с транзитным течением [15].

Мы имеем достаточно большой опыт применения одного из перспективных современных средств местного действия, обладающего фунгицидной, фунгистатической, противовоспалительной и антибактериальной активностью, — препарата фентиконазол (Ломексин). Фентиконазол — это синтетическое производное имидазола, действующее на грибы *Candida* spp., грампозитивные бактерии (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus aureus*) и на *Trichomonas vaginalis*, выпускаемое в виде вагинальных капсул и 2%-ного крема.

В исследовании П. Р. Абакаровой и соавт. (2012) оценивались клиническая и микробиологическая эффективность и безопасность применения фентиконазола (Ломексина) у пациенток репродуктивного возраста. Были обследованы 30 женщин 18–45 лет (средний возраст составил  $26,3 \pm 1,2$  года) с целью дальнейшей терапии цервицитов и вульвовагинитов

смешанной этиологии (грибковой, трихомонадной). У всех пациенток применялись общеклиническое исследование, микроскопии мазка, культурального исследования отделяемого влагалища, ПЦР и расширенной кольпоскопии. Препарат Ломексин назначали в виде влагалищных капсул 600 мг в сутки дважды с интервалом в 3 дня. Контрольное обследование проводили через 7–10 дней и 1 месяц после применения препарата. При обращении все женщины (100%) отмечали зуд и выделения из половых путей, помимо этого 7 (23,3%) из них предъявляли жалобы на жжение и дискомфорт, 9 (30%) — на явления дизурии и 11 (36,6%) — на диспареунию. При расширенной кольпоскопии у всех женщин (100%) наблюдалась кольпоскопическая картина эктоцервицита той или иной степени выраженности. Микробиологическое исследование показало, что у 22 (73,3%) пациенток имеет место классический вульвовагинальный кандидоз, у 6 (20,0%) — в сочетании с бактериальным вагинозом, у 2 (6,6%) — с выделением условно-патогенных микроорганизмов (кишечной палочки, клебсиеллы, энтерококка) в высоком титре.

Клинико-лабораторное обследование после проведенной терапии подтвердило эффективность препарата Ломексин у 29 (96,6%) пациенток с субъективным и объективным улучшением и исчезновением симптомов цервицита и вульвовагинита. Все женщины (100%) отметили значительную положительную динамику уже на 2–3-и сутки терапии (купировались зуд, жжение, дискомфорт и дизурия). У 22 (73,3%) из 30 пациенток с эктоцервицитами различной степени выраженности после проведенного лечения при повторном кольпоскопическом обследовании наблюдался положительный эффект. Побочных реакций не было ни в одном из случаев применения препарата. Таким образом, данное исследование показало, что Ломексин является эффективным средством лечения, хорошо переносится женщинами, удобен в применении и не оказывает системного влияния на организм. Проведение локальной противовоспалительной терапии позволяет не только клиницисту, но и цитологу/морфологу избежать ошибки в интерпретации цитологических и/или гистологических заключений, сделанных не ранее чем через 2 месяца после терапии, а также определить в случае необходимости объем деструктивного вмешательства на шейке матки [21].

На втором этапе возможно применение деструктивных методов лечения (аблации и эксцизии). Выбор метода должен быть дифференцированным в каждом конкретном случае, он зависит от анамнестических данных, типа, длительности персистенции, качественной и количественной нагрузки ВПЧ, результатов цитологического/гистологического исследования и расширенной кольпоскопии, возраста пациентки, оснащенности клиники и опыта врача. Следует учитывать, что при аблации шейки матки (электро-, лазерной или криоаблации) невозможно последующее гистологическое исследование тканей и что данный метод требует предварительного проведения расширенной кольпоскопии и биопсии подозрительных участков для исключения инвазивного поражения.

Диагностика с использованием петлевой электроэксцизии позволяет удалить зону трансформации единым блоком, так как это облегчает гистопатологическую оценку удаленного в пределах здоровой ткани патологического участка. При этом подход «увидел — лечи» наиболее применим к женщинам старшего возраста, для которых неблагоприятное влияние диагностической эксцизии на детородную функцию не является актуальным, в то время как у молодых женщин эта процедура — фактор риска преждевременных родов [31].

Деструкцию пораженных участков шейки матки целесообразно проводить на фоне иммуномодулирующей терапии (ИФН  $\alpha$ -2b и др.). В частности, ИФН  $\alpha$ -2b человеческий рекомбинантный, обладающий выраженными иммуномодулирующими, противовирусными, антипролиферативными свойствами, может быть рекомендован вагинально по 1 свече дважды в сутки, в дозе от 500 тыс. до 1 млн МЕ, курсом не менее 10 дней и до 3 месяцев.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диагностика хронического цервицита (ХЦ) направлена в первую очередь на выявление причины воспаления, а лечение патологических процессов должно проводиться дифференцированно в каждом конкретном случае в зависимости

от этиологического фактора и степени поражения шейки матки [32]. Для профилактики рецидивов и в качестве контроля произведенного лечения показано проведение в динамике кольпоскопии, ВПЧ-тестирования, комплексного исследования микробиоценоза влагалища и цитологического исследования раз в 12 мес. Несомненно, одним из важных аспектов эффективного лечения и профилактики ХЦ является проведение иммуномодулирующей коррекции и стимуляции неспецифического иммунитета [12]. Использование предлагаемой тактики при ХЦ, ассоциированном с ВПЧ, позволит оптимизировать диагностику, уменьшить частоту неадекватных травматизаций шейки матки и обосновать щадящее лечебное воздействие на пациенток репродуктивного возраста [33].

**ЛИТЕРАТУРА<sup>1</sup>**

- Mitra A., MacIntyre D. A., Marchesi J. R., Lee Y. S., Bennett Ph. R., Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome*. 2016; 4: 58.
- Jayakumar N. K. Bh. Cervicitis: how often is it non-specific? *J. Clin. Diagn. Res.* 2015; 9(3): EC11–2.
- Серов В. Н., Сухих Г. Т., Прилепская В. Н., Радзинский В. Е. *Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 1136 с. [Serov V. N., Sukhikh G. T., Prilepskaya V. N., Radzinskii V. E. *Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi v akusherstve i ginekologii*. М.: GEOTAR-Media; 2016. 1136 s. (in Russian)]
- Байрамова Г. Р. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: клиника, диагностика, лечение: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 2013. 46 с. [Baïramova G. R. *Retsidiviruyushchii vul'vovaginal'nyi kandidoz: klinika, diagnostika, lechenie*: Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. М.; 2013. 46 s. (in Russian)]
- Унанян А. Л., Коссович Ю. М. Хронический цервицит: особенности этиологии, патогенеза, диагностики и лечения. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*; 2012. 6: 40–5. [Unanyan A. L., Kossovich Yu. M. *Khronicheskii tservitsit: osobennosti etiologii, patogeneza, diagnostiki i lecheniya*. *Ros. vestn. akushera-ginekologa*; 2012. 6: 40–5. (in Russian)]
- Fernandes J. V., de Medeiros Fernandes T. A. A. Human papillomavirus: biology and pathogenesis. In: Van den Broeck D., ed. *Human papillomavirus and related diseases — from bench to bedside — a clinical perspective*. <http://www.intechopen.com/books/human-papillomavirus-and-related-diseases-from-bench-to-bedside-a-clinical-perspective/human-papillomavirus-biology-and-pathogenesis>
- Мальцева Л. И., Фаррахова Л. Н., Ахметзянова А. В., Нигматуллина Н. А. Оценка ВПЧ-ассоциированного хронического цервицита как фактора риска развития рака шейки матки. *Практ. медицина*. 2012; 9(65): 73–6. [(in Russian)]
- HPV Information Centre. <http://www.hpvcentre.net/index.php>
- Shen G., Cheng J., Wang Y., Zhou P., Zhang G. Viral DNA load of high-risk human papilloma virus is closely associated with the grade of cervical lesions. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014; 7(12): 5826–31.
- Giannella L., Mfuta K., Gardini G., Rubino T., Fodero C., Prandi S. High-grade CIN on cervical biopsy and predictors of the subsequent cone histology results in women undergoing immediate conization. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015; 186: 68–74.
- Tummers B., Van der Burg S. H. High-risk human papillomavirus targets crossroads in immune signaling. *Viruses*. 2015; 7(5): 2485–506.
- Van der Burg S. H. Immunotherapy of human papilloma virus induced disease. *Open Vir. J.* 2012; 6(suppl. 2): M11): 257–63.
- Мальцева Л. И., Фаррахова Л. Н. Генитальные кондиломы у женщин: факты и противоречия. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2012; 2: 78–80. [Mal'tseva L. I., Farrakhova L. N. *Genital'nye kondilomy u zhenshchin: fakty i protivorechiya*. *Ros. vestn. akushera-ginekologa*. 2012; 2: 78–80. (in Russian)]
- Клнышкова Т. В., Буян М. С. Результаты генотипирования при ВПЧ-ассоциированном цервиците. *Гинекология*. 2016; 18(3): 16–19. [Klunyshkova T. V., Buyan M. S. *Rezultaty genotipirovaniya pri VPCh-assoitsirovannom tservitsite*. *Ginekologiya*. 2016; 18(3): 16–19. (in Russian)]
- Mirzaie-Kashani E., Bouzari M., Talebi B., Arbabzadeh-Zavareh F. Detection of human papilloma virus in chronic cervicitis, cervical adenocarcinoma, intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Jundishapur J. Microbiol.* 2014; 7(5): e9930.
- Caixeta R. C., Ribeiro A. A., Segatti K. D., Saddy V. A., Figueiredo Alves R. R., dos Santos Carneiro M. A. et al. Association between the human papillomavirus, bacterial vaginosis and cervicitis and the detection of abnormalities in cervical smears from teenage girls and young women. *Diagn. Cytopathol.* 2015; 43(10): 780–5.
- Fernandes J. V., de Medeiros Fernandes T. A. A., de Azevedo J. C., Cobucci R. N., de Carvalho M. G., Andrade V. S. et al. Link between chronic

*inflammation and human papillomavirus-induced carcinogenesis (review)*. *Oncol. Lett.* 2015; 9(3): 1015–26.

- Роговская С. И., Бебнева Т. Н. Доброкачественные заболевания шейки матки. В кн.: *Шейка матки, влагалище, вульва. Руководство для практикующих врачей*. М.; 2016: 460–515. [Rogovskaya S. I., Bebnava T. N. *Dobrokachestvennye zabolevaniya sheiki matki*. V kn.: *Sheika matki, vlagalishche, vulva. Rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachei*. М.; 2016: 460–515. (in Russian)]
- Качалина Т. С., Шахова Н. М., Качалина О. В., Елусеева Д. Д. Хронический цервицит и ВПЧ-инфекция в репродуктивном возрасте. Пути снижения диагностической и лечебной агрессии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2012; 4: 6–12. [Kachalina T. S., Shakhova N. M., Kachalina O. V., Eliseeva D. D. *Khronicheskii tservitsit i VPCh-infektsiya v reproduktivnom vozraste. Puti snizheniya diagnosticheskoi i lechebnoi agressii*. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya*. 2012; 4: 6–12. (in Russian)]
- Байрамова Г. Р., Файзуллин Л. З., Королькова А. И., Полозников А. А., Киселев В. И. Скрининг рака шейки матки: что нового в мировой практике. *Акушерство и гинекология*. 2016; 7: 17–21. [(in Russian)]
- Абакарова П. Р., Прилепская В. Н., Межевитинова Е. А., Барамова Г. Р., Иванова Е. В. Современные возможности эффективного лечения вульвовагинального кандидоза. *Акушерство и гинекология*. 2012; 7: 79–82. [Abakarova P. R., Prilepskaya V. N., Mezhevitinova E. A., Baïramova G. R., Ivanova E. V. *Sovremennyye vozmozhnosti effektivnogo lecheniya vul'vovaginal'nogo kandidoza*. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012; 7: 79–82. (in Russian)]
- Бибнева Т. Н., Муйжнек Е. Л., Роговская С. И., Киселев В. И., Ашрафян Л. А. Патогенетическое лечение неопластических процессов шейки матки: новые подходы. *Доктор.Ру*. 2016; 3(120): 9–14. [Bebnava T. N., Muizhnek E. L., Rogovskaya S. I., Kiselev V. I., Ashrafyan L. A. *Patogeneticheskoe lechenie neoplasticheskikh protsessov sheiki matki: novyye podkhody*. *Doktor.Ru*. 2016; 3(120): 9–14. (in Russian)]
- Jahic M., Jahic E. The diagnostic approach to patients with atypical squamous cells of undetermined significance Pap on the cervix. *Med. Arh.* 2016; 70(4): 296–8.
- Kogan E. A., Fayzullina N. M., Demura T. A., Sukhikh G. T. Reparative spheroids in HPV-associated chronic cervicitis. *Int. J. Biomed.* 2013; 3(3): 192–6.
- Роговская С. И. Микробиоценоз влагалища и цервикальная патология. *Consilium Medicum*. 2014; 16(6): 51–5. [Rogovskaya S. I. *Mikrobiotsenoz vlagalishcha i tservikal'naya patologiya*. *Consilium Medicum*. 2014; 16(6): 51–5. (in Russian)]
- Прилепская В. Н., Байрамова Г. Р., Коган Е. А. Новые возможности ранней диагностики и профилактики ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки. *Мед. совет*. 2015; 20: 72–4. [Prilepskaya V. N., Baïramova G. R., Kogan E. A. *Novyye vozmozhnosti rannei diagnostiki i profilaktiki VPCh-assoitsirovannykh porazhenii sheiki matki*. *Med. sovet*. 2015; 20: 72–4. (in Russian)]
- Bergeron C., Ikenberg H., Sideri M., Denton K., Bogers J., Schmidt D. et al. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results. *Cancer Cytopathol.* 2015; 123(6): 373–81.
- Bourmenskaya O., Bayarova G., Nepsha O., Rebrikov D., Trofimov D., Muravieva V. et al. Vaginal smear TNF-alpha, IL18, and GATA3 mRNA levels correlate with local inflammation. *Int. J. Biomed.* 2014; 4(4): 204–8.
- Kyrgiou M., Mitra A., Moscicki A. B. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Transl Res.* 2017; 179: 168–82.
- Feng Y. K., Peng Y., Zhu L., Niu X. Y. Relationship of human papillomavirus subtypes and multiple infection with different cervical precancerous diseases in Sichuan Province. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2015; 46(3): 422–5.
- Сухих Г. Т., Прилепская В. Н. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2012. 192 с. [Sukhikh G. T., Prilepskaya V. N. *Profilaktika raka sheiki matki: Rukovodstvo dlya vrachei*. М.: MEDpress-inform; 2012. 192 s. (in Russian)]

<sup>1</sup> С полным перечнем литературы можно ознакомиться в редакции журнала «Доктор.Ру». — Примен. ред.

**Библиографическая ссылка:**

Байрамова Г. Р., Амирханян А. С., Баранов И. И., Бурменская О. В., Калинина Е. А., Припутневич Т. В., Бобров М. Ю., Буяева Е. С. Хронический цервицит, ассоциированный с папилломавирусной инфекцией: диагностика и тактика ведения пациенток // *Доктор.Ру*. 2017. № 3 (132). С. 66–72.

**Citation format for this article:**

Baïramova G. R., Amirkhanyan A. S., Baranov I. I., Burmenskaya O. V., Kalinina Ye. A., Priputnevich T. V., Bobrov M. Yu., Bunyaeva Ye. S. Chronic Human Papillomavirus-associated Cervicitis: Diagnosis and Therapeutic Approaches. *Doctor.Ru*. 2017; 3(132): 66–72.



# Кисспептин и репродуктивная система

Г. Е. Чернуха, Г. И. Табеева, Д. В. Гусев, Р. Г. Шмаков

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва

Кисспептин имеет большое значение для нейроэндокринной регуляции секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Кисспептинергические нейроны в настоящее время признаны центральными регуляторами, ответственными за передачу гомеостатической информации ГнРГ-нейронам.

В данном обзоре обсуждаются характеристики кисспептина и его рецептора, роль котрансмиттеров (нейрокинина В и динорфина) в регуляции секреции кисспептина. Описывается взаимосвязь между энергетическим гомеостазом, стрессом и кисспептинергической системой с точки зрения регуляции репродуктивной функции. Обосновывается клиническая значимость кисспептина, его агонистов и антагонистов в новых терапевтических стратегиях лечения различных гормонозависимых заболеваний репродуктивной системы. Способность кисспептина потенцировать секрецию ГнРГ позволила задать новый вектор исследования в области гинекологической эндокринологии и репродуктивной биологии.

**Ключевые слова:** кисспептин, репродукция, лептин, стресс, энергетический гомеостаз.

## Kisspeptin and Reproductive System

G. Ye. Chernukha, G. I. Tabeeva, D. V. Gusev, R. G. Shmakov

V. I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

Kisspeptin plays an important role in the neuroendocrine regulation of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion. Kisspeptinergic neurons have been recognized as central regulators responsible for transmitting homeostatic information to GnRH-neurons.

This review describes the characteristics of kisspeptin and its receptors and the role of cotransmitters (neurokinin B and dynorphin) in the regulation of kisspeptin secretion. The authors also look at the relationships between energy homeostasis, stress, and the kisspeptinergic system in terms of regulation of the reproductive function. They provide evidence of the clinical significance of kisspeptin and its agonists and antagonists as components of new therapeutic approaches to treating various hormone-dependent reproductive disorders. The ability of kisspeptin to potentiate secretion of GnRH has opened up a new direction of research in gynecological endocrinology and reproductive biology.

**Keywords:** kisspeptin, reproduction, leptin, stress, energy homeostasis.

**Ф**ункционирование женской репродуктивной системы зависит от правильного развития и регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси (ГГЯО), ее основным интегрирующим элементом является ГнРГ. С момента установления роли пульсационной секреции ГнРГ при половом созревании и циклической функции яичников были предприняты многочисленные попытки изучения регуляторных факторов, контролирующих секрецию гонадотропинов [1].

Важным открытием (2003) стали идентификация и установление функции кисспептина в половой дифференциации головного мозга, секреции гонадотропинов и индукции овуляции [2]. Обнаружены случаи делеции и инактивации гена кисспептина у пациентов с семейной или спорадической формой идиопатического гипогонадотропного гипогонадизма [3].

Считается, что скоординированная работа репродуктивной системы — это энергозатратный процесс. Экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали ингибирующее влияние отрицательного энергетического баланса на функцию гипоталамуса и гипофиза [4]. Нейроны, экспрессирующие кисспептин (KISS1-нейроны), можно считать медиаторами между энергетическим балансом и репродуктивной системой. **Цель настоящего обзора** — обобщение и систематизация данных литературы о роли кисспептина в регуляции ГГЯО.

### ЛИГАНД-РЕЦЕПТОРНАЯ СИСТЕМА КИСПЕПТИНА

Кисспептин, идентифицированный в 1996 г., относится к семейству RF-аминопептидов. Он кодируется геном *KISS1*, расположенным в локусе 1q32. Гидрофобный белок,

кисспептин содержит 145 аминокислотных остатков, в результате расщепления он может распадаться на относительно короткие формы пептидов: кисспептин 54, 14, 13, 10. Основной его активной формой у человека является кисспептин 54.

Первоначально кисспептин был определен как супрессор метастазирования опухолей, поскольку его экспрессия оказалась минимальной или даже отсутствовала при метастазирующих злокачественных заболеваниях, а при неметастазирующих она остается неизменной [5]. Предполагают, что это свойство кисспептина связано с индукцией апоптоза в опухолевых клетках. Биологическую активность кисспептина определяет C-концевой участок, отвечающий за связывание с рецептором [6].

В 2001 г., спустя 5 лет после открытия белка, была выявлена значимая связь между лигандом (кисспептином) и рецептором GPR54 (G-протеин-связанный рецептор), именуемым в настоящее время KISS1R [7]. KISS1R состоит из 398 аминокислот и относится к семейству родопсиновых рецепторов, сопряженных с G-протеинами 7 трансмембранными доменами. Установлено, что взаимодействие кисспептина с рецептором сопровождается активацией G-протеинов и увеличением уровня внутриклеточного  $Ca^{2+}$  с последующей внутриядерной активацией синтеза ГнРГ и ингибированием пролиферации клеток [8, 9] (*рис.*).

### РОЛЬ КИСПЕПТИНА В РЕГУЛЯЦИИ СЕКРЕЦИИ ГОНАДОТРОПИНОВ

Способность кисспептина потенцировать секрецию ГнРГ была впервые описана в 2003 г. Исследования подтвердили, что

Гусев Дмитрий Вадимович — аспирант ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: doctor.dgusev@gmail.com

Табеева Гюзаль Искандеровна — к. м. н., старший научный сотрудник ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: doctor.gtab@gmail.com

Чернуха Галина Евгеньевна — д. м. н., профессор, руководитель отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: c-galina1@yandex.ru

Шмаков Роман Георгиевич — д. м. н., доцент, главный врач ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: r\_shmakov@oparina4.ru



киспептин усиливает секрецию ЛГ и ФСГ как у женщин, так и у мужчин. Стимулирующее воздействие киспептина на ГГЯО было выявлено при различных физиологических состояниях, в различные фазы менструального цикла, а также при беременности и лактации [12].

Установлено, что киспептин синтезируется во многих органах: в гипоталамусе, плаценте, гонадах, почках, поджелудочной железе, печени, кишечнике, аорте, коронарных артериях и пупочной вене [13]. Экспрессия киспептина и его рецептора в гипоталамусе происходит в основном в нейронах аркуатного ядра и антеровентрального перивентрикулярного ядра преоптической области. Обе популяции KISS1-нейронов по-разному участвуют в передаче эффекта половых гормонов ГнРГ-нейронам. Представляется, что между нейронами преоптического ядра и эстрогенами возникает положительная обратная связь, ответственная за формирование пика ЛГ, в то время как в аркуатном ядре существуют и положительная, и отрицательная обратные связи.

Известно, что повышение уровней эстрогенов в конце фолликулярной фазы менструального цикла способно иницииро-

вать преовуляторный пик гонадотропинов. Положительная обратная связь осуществляется преимущественно через эстрогеновые рецепторы  $\alpha$ , их экспрессия отсутствует в ГнРГ-нейронах в отличие от KISS1-нейронов. Поэтому эстрогены способны связываться с эстрогеновыми рецепторами  $\alpha$  KISS1-нейронов, усиливать секрецию киспептина и ГнРГ. Есть данные, что экзогенное введение киспептина сильнее повышает концентрацию ЛГ, чем ФСГ. Возможно, это связано с большей устойчивостью ФСГ к влиянию пульсовой секреции ГнРГ и с подавляющим воздействием ингибина А и В на секрецию ФСГ [14].

## КОТРАНСМИТЕРЫ КИСПЕПТИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Считается, что KISS1-нейроны в зоне аркуатного ядра способны экспрессировать нейротрансмиттеры — нейрокинин В и динорфин (KND-нейроны). Полагают, что с помощью ауто-синапсов они участвуют в регуляции секреции киспептина. Динорфин является эндогенным опиоидным пептидом, он связывается с к-опиоидным рецептором и участвует в отрицательной обратной связи между прогестероном и ГнРГ. Подобные взаимодействия способствуют ингибированию секреции киспептина и ГнРГ.

Повышение уровня динорфина, возникающее в ответ на стресс и физические нагрузки, может подавлять секрецию ГнРГ и ЛГ, вызывая ановуляцию и даже гипогонадотропную аменорею. Применение налоксона (блокатора опиоидных рецепторов) способно нормализовать выработку ГнРГ, восстановить ритм менструаций и овуляции [15].

Нейрокинин В, связываясь с рецептором NK3R, напротив, стимулирует секрецию киспептина в гипоталамусе. Данные литературы свидетельствуют, что введение нейрокинаина В или селективного агониста NK3R (сенктида) может стимулировать овуляторный пик ЛГ. Что касается экспрессии гена *TAC3*, отвечающего за синтез нейрокинаина В, она зависит от уровней половых стероидов, предположительно, по механизму отрицательной обратной связи [16]. Показано, что овариэктомия стимулирует экспрессию гена *TAC3* в нейронах аркуатного ядра. Терапия эстрогенами, напротив, подавляет экспрессию гена и секрецию ЛГ [17].

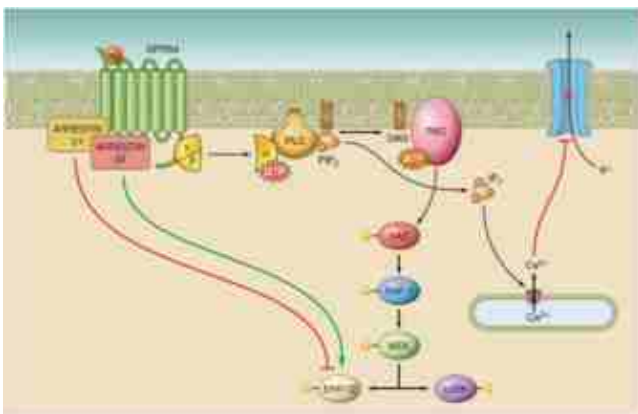
Следует отметить, что подобные результаты не были получены у KISS1R-нокаутных мышей. Это может указывать, что нейрокинин В является важным регулятором киспептинергической сигнальной системы. Мутации, инактивирующие ген нейрокинаина В и его рецептора NK3R, сопряжены с крайне низкими уровнями ЛГ (при нормальных уровнях ФСГ), с возникновением гипоталамического гипогонадизма и бесплодия. Инактивирующие мутации гена *KISS1R*, ответственные за экспрессию рецептора к киспептину, ассоциируются с низкими концентрациями ЛГ, и ФСГ [18]. KND-нейроны связаны с передачей сигнала эстрадиола в аркуатном ядре головного мозга, регулирующего тепловыделение. В эксперименте показано, что абляция KND-нейронов снижает вазодилатацию сосудов кожи и частично блокирует действие эстрадиола на терморегуляцию [19]. Предполагают, что KND-нейроны аркуатного ядра контролируют теплоотдачу и участвуют в патогенезе приливов жара у женщин в постменопаузе.

## СЕКРЕЦИЯ КИСПЕПТИНА В ОРГАНАХ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Несмотря на то что основная функция киспептина заключается в центральной регуляции ГГЯО, появились данные, подтверждающие его непосредственное участие в регуляции функции яичников, маточных труб, трофобласта и плаценты [20].

Рис. Взаимодействие киспептина с рецептором GPR54 приводит к активации G-протеинов и увеличению уровня внутриклеточного  $Ca^{2+}$ . Это способствует активации фосфолипазы С (PLC), гидролизу фосфотидилинозитолбисфосфата ( $PIP_2$ ) в инозитол 1,4,5-трифосфат ( $IP_3$ ), стимуляции синтеза диацилглицерина (DAG). Вторичные мессенджеры ( $IP_3$  и DAG) индуцируют открытие лиганд-зависимого  $Ca^{2+}$ -канала, мобилизацию  $Ca^{2+}$  из внутриклеточного депо, активность протеинкиназы С (PKC), фосфорилирование митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) ERK1/2 и p38K, ответственных за усиление внутриядерного синтеза гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и ингибирование пролиферации клеток. Связывание киспептина с GPR54 приводит также к активации G-протеин-независимых сигнальных путей и синтезу ГнРГ посредством внутриклеточных мессенджеров — аррестина  $\beta 1$  и  $\beta 2$ . По данным [10, 11].

*Примечание: ATP (adenosintriphosphate) — аденозинтрифосфат; GTP (gamma-glutamyl transferase) — гамма-глутамилтрансфертаза; MEK — киназа, активирующая МАРК; Raf — серин-треониновые киназы; Ras — семейство генов и белков, которые кодируют G-протеины.*



Экспрессия элементов kissпептинэргической системы обнаружена в ткани яичников (тека-клетках растущих фолликулов, желтом теле) [21]. Недавние исследования продемонстрировали локальное действие kissпептина на яичники мышей, не зависящее от уровней гонадотропинов [22]. Показано также, что экспрессия kissпептина в яичниках повышается во время пубертатного периода.

F. Gaytan и соавт. указывают на возможность предотвращения предовуляторного пика гонадотропинов путем уменьшения уровня kissпептина [22]. Та же группа исследователей выявила, что у мышей с гаплонедостаточностью гена *KISS1R* может развиваться преждевременная недостаточность яичников при отсутствии изменения содержания гонадотропинов. Для восстановления овуляторных менструальных циклов потребовалось дополнительное введение ГнРГ в сочетании с гонадотропинами в течение недели, что свидетельствует о локальной роли kissпептина в прямом контроле фолликулогенеза и овуляции.

При изучении рецепторов к kissпептину в других органах обнаружено, что их максимальная локализация наблюдается в ткани плаценты. Полагают, что kissпептин участвует в регуляции инвазии синцитиотрофобласта и плацентации. В плаценте женщин с преэклампсией наблюдается высокая экспрессия генов *KISS1* и *KISS1R*, что способствует супрессии мРНК матричной металлопротеиназы 9 и подавлению миграции клеток трофобласта [23]. Получены также данные о циклической экспрессии kissпептина в фаллопиевых трубах. Предполагается его роль в профилактике эктопической беременности [23].

### РОЛЬ KISSПЕПТИНА В ПОЛОВОМ СОЗРЕВАНИИ

Среди причин идиопатического гипогонадизма приблизительно 2% составляют инактивирующие мутации гена kissпептина и его рецептора [24]. В экспериментальных исследованиях показано, что *KISS1R*-нокаутные мыши не достигают половой зрелости из-за отсутствия секреции ЛГ и активности гена *C-fos* (маркера клеточной пролиферации, дифференцировки и нейрональной активности). В то же время активирующие мутации гена *KISS1* и его рецептора связаны со стимуляцией сигнального пути kissпептина и преждевременным половым созреванием [25]. Ключевым в его индукции считается увеличение активности ГнРГ-нейронов и секреции гонадотропинов. Исследования на животных показали рост экспрессии *KISS1R* в преоптическом и аркуатном ядрах гипоталамуса к моменту полового созревания. Согласно имеющимся данным, экзогенное введение kissпептина лабораторным животным стимулирует секрецию ГнРГ и приводит к преждевременному половому созреванию [26].

### KISSПЕПТИН И ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ГОМЕОСТАЗ

Репродуктивная система очень энергозатратна, но не является определяющей для сохранения жизни, поэтому ингибирование ГГЯО стало эволюционным механизмом существования в условиях энергетического дефицита. Данные литературы демонстрируют значимость *KISS1*-нейронов не только в регуляции репродуктивной системы, но и в энергетическом гомеостазе [27–29]. В большинстве случаев отрицательный энергетический баланс способствует подавлению kissпептинэргической системы. Показано, что 72-часовое голодание приводит к снижению экспрессии мРНК kissпептина в гипоталамусе, уменьшению концентрации ЛГ и количества *KISS1*-нейронов в аркуатном ядре гипоталамуса и к развитию гипогонадотропного гипогонадизма.

Основные метаболические регуляторы kissпептина — лептин, инсулин и грелин. Лептин продуцируется преимущественно адипоцитами белой жировой ткани, в меньшей степени — плацентой, эпителием молочных желез, скелетной мускулатурой и слизистой желудка [30]. Лептин, являясь медиатором энергетического баланса, способен стимулировать ГнРГ-нейроны. Однако они лишены рецепторов к лептину, в то время как примерно 40% *KISS1*-нейронов аркуатного ядра экспрессируют лептиновые рецепторы [31]. Дефицит лептина, вызванный мутациями, инактивирующими его ген, длительным ограничением каллоража потребляемой пищи, декомпенсированным сахарным диабетом, ассоциирован с низкой экспрессией гена *KISS1* и снижением секреции kissпептина. Было показано, что линии мышей с нокаутированным геном лептина (*ob/ob*) и люди с врожденной лептиновой недостаточностью страдают гипогонадотропным гипогонадизмом и бесплодием. При функциональной гипоталамической аменорее также отмечены низкие уровни лептина [32]. У лептин-дефицитных (*ob/ob*) мышей наблюдается снижение экспрессии мРНК *KISS1* в аркуатном ядре гипоталамуса. Введение лептина в условиях пищевого дефицита приводит к увеличению экспрессии мРНК *KISS1* у мышей и активации *KISS1*-нейронов в аркуатных ядрах и ГнРГ-нейронах.

Медиаторами действия лептина являются орексигенные факторы, нейропептиды Y (*NPY* 1–4). Лептин способен подавлять секрецию *NPY* в аркуатном ядре гипоталамуса, что приводит к повышению аппетита при уменьшении активности *KISS1*-нейронов. Введение экзогенного лептина снижает экспрессию мРНК *NPY* и восстанавливает фертильность у лептин-дефицитных мышей [33]. Есть данные и о том, что kissпептин 10 может подавлять *NPY*-нейрональную активность через непрямые GABA-эргические синаптические механизмы или через взаимодействие с рецепторами *NPY*, способствуя восстановлению фертильности [34].

Как уже указывалось, посредством влияния на центр питания гипоталамуса *NPY* стимулирует пищевое поведение [35]. Чувство голода сигнализирует об отрицательном энергетическом балансе в организме, в ответ увеличивается концентрация *NPY*. Хроническое повышение уровня *NPY* в аркуатном ядре гипоталамуса приводит к подавлению активности kissпептинэргической системы и, как следствие, к снижению экспрессии kissпептина и ГнРГ. На фоне восстановления положительного энергетического баланса и оптимального уровня «гормонов насыщения» (лептина и инсулина) замечены уменьшение активности *NPY*-нейронов и восстановление экспрессии kissпептина и ГнРГ. В. Meczekalski и соавт. обнаружили низкие уровни *NPY* в сыворотке крови у пациентов с гипоталамической аменореей, связанной со снижением массы тела, по сравнению с женщинами, имеющими регулярный менструальный цикл [36].

Помимо лептина и *NPY*, к метаболическим регуляторам относится инсулин, однако сведения о степени его влияния на функцию kissпептиновой системы весьма противоречивы и малочисленны. Есть данные, что инсулин может осуществлять контроль метаболизма углеводов на уровне гипоталамуса [37]. В некоторых исследованиях показано, что инсулин, взаимодействуя с инсулиновым рецептором в ГнРГ-нейронах, способствует секреции ГнРГ. Приводятся также данные о том, что мыши с нокаутированным геном инсулинового рецептора страдают гипогонадотропным гипогонадизмом и метаболическими нарушениями, хотя в некоторых публикациях указано, что селективная абляция инсулинового рецептора в ГнРГ-нейронах не способствует снижению фертильности,



тогда как потеря инсулинового рецептора в KISS1-нейронах и ИПФР1-рецептора в ГнРГ-нейронах приводит к задержке полового созревания [38, 39].

В регуляции пищевого поведения важную роль играет грелин — пептидный гормон, состоящий из 28 аминокислот, который синтезируется преимущественно в париетальных клетках желудка, заметно меньше — в легких, кишечнике, поджелудочной железе, яичках, плаценте, почках и ЦНС. Грелин-продуцирующие нейроны обнаружены также в аркуатном ядре гипоталамуса и гипофиза [40].

Эффекты грелина в регуляции пищевого поведения и репродуктивной системы антагонистичны таковым лептина. В отличие от лептина и инсулина, повышение уровня грелина является индикатором дефицита энергии. Ингибирующее воздействие грелина на репродуктивную функцию может опосредоваться через действие kissпептина. Это показано в исследованиях, в которых введение грелина снижало экспрессию гена *KISS1* и пульсационную активность ЛГ [41–44].

Согласно данным литературы, у пациенток с функциональной гипоталамической аменореей, связанной с чрезмерными физическими нагрузками или резким снижением массы тела, отмечается повышение уровня грелина по сравнению с женщинами, имеющими регулярный ритм менструаций [45, 46]. Кроме этого, есть предположение, что высокая концентрация грелина, связанная с подавлением ГГЯО, приводит к сохранению аменореи у женщин даже после восстановления массы тела [47].

## ВЛИЯНИЕ СТРЕССА НА КИССПЕПТИНЭРГИЧЕСКУЮ СИСТЕМУ

Подавление функционирования kissпептинэргической системы наблюдается не только при энергетическом дефиците, но и при хроническом стрессе и воспалении.

Ответная реакция организма на стресс проявляется активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, в частности усилением секреции кортиколиберина и глюкокортикоидов. Открытие kissпептина позволило по-новому взглянуть на механизмы подавления репродуктивной системы вследствие стресса. В исследованиях на животных установлено, что иммобилизация мышей мужского пола в течение 10 дней, имитирующая острую стрессовую реакцию, привела к значимому повышению содержания кортикостерона и шестикратному уменьшению уровня kissпептина [48, 49].

Важно отметить, что основным глюкокортикоидом, вырабатываемым в ответ на стресс у птиц и у грызунов, является кортикостерон, в то время как у других млекопитающих — кортизол. Результаты исследований на самках мышей показали снижение секреции ГнРГ и kissпептина преимущественно из-за нарушения механизма обратной связи между эстрогенами и нейронами аркуатного ядра. Оно препятствовало возникновению пика ЛГ и овуляции [50].

В клинической практике часто наблюдают, как стресс приводит к подавлению репродуктивной системы в виде ановуляции, а иногда и функциональной гипоталамической аменореи. Исследования последних лет продемонстрировали, что супрессивное действие психосоциального стресса на гипоталамус и гипофиз опосредованы кортизолом, который связывается с глюкокортикоидными рецепторами II типа, локализованными на KND-нейронах аркуатного ядра. Нарушение секреции динорфина и нейрокина В KND-нейронами приводит к угнетению синтеза kissпептина. Эти изменения могут подавлять активность ГнРГ-нейронов и ингибировать пульсационную секрецию гонадотропинов [51].

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ КИССПЕПТИНА И ЕГО АНАЛОГОВ

Данные о ведущей роли kissпептина в регуляции ГГЯО обосновывают целесообразность применения его аналогов при нарушениях в репродуктивной системе, ассоциированных с его недостаточностью, а также в программах ВРТ. Агонисты kissпептина можно использовать для фармакологической активации ГГЯО при недостаточности его синтеза и интактности ГнРГ-нейрональной системы.

Аналоги kissпептина вполне могут иметь терапевтический потенциал, близкий к агонистам ГнРГ, которые нашли свое применение при лечении различных гормонозависимых заболеваний и при ЭКО. Однако необходимо отметить разницу между агонистами ГнРГ и агонистами kissпептина с точки зрения секреции гонадотропинов в ответ на болюсное и пролонгированное введение. Так, агонисты ГнРГ пролонгированного действия, связываясь с рецепторами, индуцируют десенситизацию гипофиза, антагонисты ГнРГ предотвращают активацию рецептора к ГнРГ и гонадотропинов. Происходит подавление секреции ЛГ и ФСГ с последующим снижением синтеза циркулирующих стероидных гормонов, концентрация которых становится ниже базальной. Понятно, что чрезмерное уменьшение уровней половых стероидов часто вызывает побочные эффекты, такие как приливы, снижение либидо и потеря костной ткани.

Антагонисты kissпептина способны уменьшать частоту и амплитуду ЛГ, не влияя на базальную секрецию [52]. Данная закономерность позволяет предположить, что антагонисты kissпептина могут найти клиническое применение в таких ситуациях, когда необходимо снизить гонадотропную функцию без полного подавления репродуктивной системы. Потенциально антагонисты kissпептина могли бы применяться при эндометриозе и миоме матки для снижения уровней эстрогенов без возникновения побочных эффектов.

Кроме того, способность антагонистов kissпептина подавлять пик ЛГ без уменьшения его базальной секреции можно использовать для контрацепции [53]. При этом развитие фолликулов и продукция эстрогенов могут сохраняться без последующей овуляции. Такой подход считается инновационным, поскольку современная гормональная контрацепция ориентируется на подавление гонадотропной функции гипофиза за счет супрафизиологических доз половых гормонов.

Хотелось бы отметить, что терапевтический эффект kissпептина оценивали у женщин, страдающих функциональной гипоталамической аменореей. Исследования применения kissпептина у пациенток с функциональной гипоталамической аменореей, связанной с потерей массы тела, начались после выявления его способности кратковременно увеличивать секрецию ЛГ в 2–2,5 раза в ответ на его болюсное введение [54].

Результаты исследования [55], в котором измеряли уровень гонадотропинов и эстрадиола до и после 2-недельного введения kissпептина 54, свидетельствуют об увеличении концентраций гонадотропинов лишь в первый день введения с последующим его резким снижением. Авторы сделали вывод, что при 2-недельном применении препарата развивается тахифилаксия (уменьшение лечебного эффекта). С целью нивелирования тахифилаксии предложено изменение кратности введения kissпептина до 2 раз в неделю. При таком протоколе наблюдалась лишь частичная

тахифилаксия после 2 недель введения препарата, при этом уровень ЛГ достигал 7,9 МЕ/л. Несмотря на увеличение содержания ЛГ, роста фолликулов и утолщения эндометрия не было [56]. Проведенные исследования подтверждают необходимость дальнейшей оптимизации протоколов введения кисспептина у пациенток с функциональной гипоталамической аменореей.

Способность агонистов кисспептина стимулировать секрецию гонадотропинов без влияния на их базовый уровень нашла свое применение в лечении бесплодия в программах ВРТ [57]. В исследовании 2015 г. был использован стандартный протокол стимуляции овуляции с ФСГ/антагонистами ГнРГ [57]. В качестве триггера овуляции применяли кисспептин 54 в различных дозировках: 3,2, 6,4, 9,6 и 12,8 нмоль/кг. Наиболее высокие показатели были получены при использовании кисспептина в дозе 9,6 нмоль/кг. Частота биохимической беременности, клинической беременности и живорождения — 85%, 77% и 62% соответственно. Ни у одной женщины не развился синдром гиперстимуляции яичников. Авторы сделали вывод, что введение кисспептина способствует более физиологическому выбросу ЛГ по сравнению с экзогенными гонадотропинами. Этот протокол представляется перспективным и безопасным,

особенно для женщин с высоким риском синдрома гиперстимуляции яичников.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Идентификация кисспептинэргической системы является крупным прорывом в современной нейроэндокринологии. Открытие кисспептина, вероятно, эквивалентно открытию ГнРГ в 1970-х гг. и лептина в 1990-х гг. Исследования кисспептинэргической системы расширили представления не только о процессах опухолевого роста и метастазирования, но и о регуляции репродуктивной функции. В настоящее время кисспептин можно рассматривать как один из основных регуляторов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и важнейшее звено в процессе половой дифференцировки, полового созревания, овуляции, поддержания метаболического гомеостаза и фертильности.

Однако знания о влиянии кисспептина на физиологию и патологию репродуктивной системы по-прежнему остаются недостаточно полными. Это обосновывает важность дальнейших научных исследований, направленных на изучение его многочисленных эффектов и на разработку таргетной терапии различных нарушений функционирования репродуктивной системы.

## ЛИТЕРАТУРА

- Knobil E. A. *The GnRH pulse generator*. *J. Obstet. Gynecol.* 1990; 163(5 Pt.2): 1721–7.
- Funes S., Hedrick J. A., Vassileva G., Markowitz L., Abbondanzo S., Golovko A. et al. *The KiSS-1 receptor GPR54 is essential for the development of the murine reproductive system*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 312(4): 1357–63.
- Semple R. K., Achermann J. C., Ellery J., Farooqi I. S., Karet F. E., Stanhope R. G. et al. *Two novel missense mutations in g protein-coupled receptor 54 in a patient with hypogonadotropic hypogonadism*. *Endocrinol. Metab.* 2005; 90(3): 1849–55.
- Williams N. I., Leidy H. J., Hill B. R., Lieberman J. L., Legro R. S., De Souza M. J. *Magnitude of daily energy deficit predicts frequency and not severity of menstrual disturbances associated with exercise and caloric restriction*. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2015; 308(1): E29–39.
- Lee J. H., Welch D. R. *Suppression of metastasis in human breast carcinoma MDA-MB-435 cells after transfection with the metastasis suppressor gene, KiSS-1*. *Cancer Res.* 1997; 57(12): 2384–7.
- West A., Vojta P. J., Welch D. R., Weissman B. E. *Chromosome localization and genomic structure of the KiSS-1 metastasis suppressor gene (KiSS1)*. *Genomics.* 1998; 54(1): 145–8.
- Kotani M., Dethoux M., Vandenbogaerde A., Communi D., Vanderwinden J. M., Le Poul E. et al. *The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54*. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(37): 34631–6.
- Pampillo M., Camuso N., Taylor J. E., Szeszewska J. M., Ahow M. R., Zajac M. et al. *Regulation of GPR54 signaling by GRK2 and arrestin*. *Mol. Endocrinol.* 2009; 23(12): 2060–74.
- Szeszewska J. M., Pampillo M., Ahow M. R., Offermanns S., Bhattacharya M., Babwah A. V. *GPR54 regulates ERK1/2 activity and hypothalamic gene expression in a Galphaq/11 and beta-arrestin-dependent manner*. *PLoS One.* 2010; 5: e12964.
- Castaño J. P., Martínez-Fuentes A. J., Gutiérrez-Pascual E., Vaudry H., Tena-Sempere M., Malagón M. M. *Intracellular signaling pathways activated by kisspeptins through GPR54: do multiple signals underlie function diversity?* *Peptides.* 2009; 30(1): 10–15.
- Navarro V. M., Castellano J. M., Fernández-Fernández R., Barreiro M. L., Roa J., Sanchez-Criado J. E. et al. *Developmental and hormonally regulated messenger ribonucleic acid expression of KiSS-1 and its putative receptor, GPR54, in rat hypothalamus and potent luteinizing hormone-releasing activity of KiSS-1 peptide*. *Endocrinology.* 2004; 145(10): 4565–74.
- Tena-Sempere M. *Review GPR54 and kisspeptin in reproduction*. *Hum. Reprod. Update.* 2006; 12(5): 631–9.
- Mead E. J., Maguire J. J., Kuc R. E., Davenport A. P. *Kisspeptins: a multifunctional peptide system with a role in reproduction, cancer and the cardiovascular system*. *J. Pharmacol.* 2007; 151(8): 1143–53.
- Role Cortés M. E., Carrera B., Riaseco H., Pablo del Río J., Vigil P. *The role of kisspeptin in the onset of puberty and in the ovulatory mechanism: a mini-review*. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2015; 28(5): 286–91.55.
- Genazzani A. D., Gastaldi M., Petraglia F., Battaglia C., Surico N., Volpe A. et al. *Naltrexone administration modulates the neuroendocrine control of luteinizing hormone secretion in hypothalamic amenorrhoea*. *Hum. Reprod.* 1995; 10(11): 2868–71.
- Guran T., Tolhurst G., Bereket A., Rocha N., Porter K., Turan S. et al. *Hypogonadotropic hypogonadism due to a novel missense mutation in the first extracellular loop of the neurokinin B receptor*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94(10): 3633–9.
- Navarro V. M., Gottsch M. L., Chavkin C., Okamura H., Clifton D. K., Steiner R. A. *Regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion by kisspeptin/dynorphin/neurokinin B neurons in the arcuate nucleus of the mouse*. *J. Neurosci.* 2009; 29(38): 11859–66.
- Topaloglu A. K., Reimann F., Guclu M., Yalin A. S., Kotan L. D., Porter K. M. et al. *TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction*. *Nat. Genet.* 2009; 41(3): 354–8.
- Navarro V. M. *Interactions between kisspeptins and neurokinin B*. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 784: 325–47.
- Gaytan F., Gaytan M., Castellano J. M., Romero M., Roa J., Aparicio B. et al. *KiSS-1 in the mammalian ovary: distribution of kisspeptin in human and marmoset and alterations in KiSS-1 mRNA levels in a rat model of ovulatory dysfunction*. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009; 296(3): E520–31.
- Kirby H. R., Maguire J. J., Colledge W. H., Davenport A. P. *International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXVII. Kisspeptin receptor nomenclature, distribution, and function*. *Pharmacol. Rev.* 2010; 62(4): 565–78.
- Gaytan F., Garcia-Galiano D., Dorfman M. D., Manfredi-Lozano M., Castellano J. M., Dissen G. A. et al. *Kisspeptin receptor haplo-insufficiency causes premature ovarian failure despite preserved gonadotropin secretion*. *Endocrinology.* 2014; 155(8): 3088–97.
- Francis V. A., Abera A. B., Matijila M., Millar R. P., Katz A. A. *Kisspeptin regulation of genes involved in cell invasion and angiogenesis in first trimester human trophoblast cells*. *PLoS One.* 2014; 9(6): e99680.
- Pedersen-White J. R., Chorich L. P., Bick D. P., Sherins R. J., Layman L. C. *The prevalence of intragenic deletions in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome*. *Mol. Hum. Reprod.* 2008; 14(6): 367–70.
- Bianco S. D. C., Vandepas L., Correa-Medina M., Gereben B., Mukherjee A., Kuohung W. et al. *KISS1R intracellular trafficking and*

- degradation: effect of the Arg386Pro disease-associated mutation. *Endocrinology*. 2011; 152(4): 1616–26.
26. Navarro V. M., Fernández-Fernández R., Castellano J. M., Roa J., Mayen A., Barreiro M. L. et al. Advanced vaginal opening and precocious activation of the reproductive axis by KiSS-1 peptide, the endogenous ligand of GPR54. *Physiol*. 2004; 561(Pt.2): 379–86.
  27. Castellano J. M., Navarro V. M., Fernández-Fernández R., Nogueiras R., Tovar S., Roa J. et al. Changes in hypothalamic KiSS-1 system and restoration of pubertal activation of the reproductive axis by kisspeptin in undernutrition. *Endocrinology*. 2005; 146(9): 3917–25.
  28. Compagnucci C., Compagnucci G. E., Lomniczi A., Mohn C., Vacas I., Cebal E. et al. Effect of nutritional stress on the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in the growing male rat. *Neuroimmunomodulation*. 2002–2003; 10(3): 153–62.
  29. Luque R. M., Kineman R. D., Tena-Sempere M. Regulation of hypothalamic expression of KiSS-1 and GPR54 genes by metabolic factors: analyses using mouse models and a cell line. *Endocrinology*. 2007; 148(10): 4601–11.
  30. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J. M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372(6505): 425–32.
  31. Smith J. T., Acohido B. V., Clifton D. K., Steiner R. A. KiSS-1 neurones are direct targets for leptin in the ob/ob mouse. *J. Neuroendocrinol*. 2006; 18(4): 298–303.
  32. Andrico S., Gambera A., Specchia C., Pellegrini C., Falsetti L., Sartori E. Leptin in functional hypothalamic amenorrhoea. *Hum. Reprod*. 2002; 17(8): 2043–8.
  33. Stephens T. W., Basinski M., Bristow P. K., Bue-Valleskey J. M., Burgess S. G., Craft L. et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature*. 1995; 377(6549): 530–2.
  34. Fu L. Y., van den Pol A. N. Kisspeptin directly excites anorexigenic proopiomelanocortin neurons but inhibits orexigenic neuropeptide Y cells by an indirect synaptic mechanism. *J. Neurosci*. 2010; 30(30): 10205–19.
  35. Pedrazzini T., Pralong F., Grouzmann E. Neuropeptide Y: the universal soldier. *Cell Mol. Life Sci*. 2003; 60(2): 350–77.
  36. Meczekalski B., Genazzani A. R., Genazzani A. D., Warenik-Szymankiewicz A., Luisi M. Clinical evaluation of patients with weight loss-related amenorrhea: neuropeptide Y and luteinizing hormone pulsatility. *Gynecol. Endocrinol*. 2006; 22(5): 239–43.
  37. Schwartz M. W., Figlewicz D. P., Baskin D. G., Woods S. C., Porte D. Jr. Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. *Endocr. Rev*. 1992. 13(3): 387–414.
  38. Gordon M. C. Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea. *N. Engl. J. Med*. 2010; 363(4): 365–71.
  39. DiVall S. A., Williams T. R., Carver S. E., Koch L., Brüning J. C., Kahn C. R. et al. Divergent roles of growth factors in the GnRH regulation of puberty in mice. *J. Clin. Invest*. 2010; 120(8): 2900–9.
  40. Tena-Sempere M. Ghrelin as a pleiotrophic modulator of gonadal function and reproduction. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab*. 2008; 4(12): 666–74.
  41. Fernández-Fernández R., Tena-Sempere M., Navarro V. M., Barreiro M. L., Castellano J. M., Aguilar E. et al. Effects of ghrelin upon gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin secretion in adult female rats: In vivo and in vitro studies. *Neuroendocrinology*. 2005; 82(5–6): 245–55.
  42. Lebrethon M. C., Aganina A., Fournier M., Gérard A., Parent A. S., Bourguignon J. P. Effects of in vivo and in vitro administration of ghrelin, leptin and neuropeptide mediators on pulsatile gonadotropin-releasing hormone secretion from male rat hypothalamus before and after puberty. *J. Neuroendocrinol*. 2007; 19(3): 181–8.
  43. Martini A. C., Fernández-Fernández R., Tovar S., Navarro V. M., Vigo E., Vazquez M. J. et al. Comparative analysis of the effects of ghrelin and unacylated ghrelin on luteinizing hormone secretion in male rats. *Endocrinology*. 2006; 147(5): 2374–82.
  44. Roa J., Garcia-Galiano D., Castellano J. M., Gaytan F., Pinilla L., Tena-Sempere M. Metabolic control of puberty onset: new players, new mechanisms. *Mol. Cell Endocrinol*. 2010; 324(1–2): 87–94.
  45. Meczekalski B., Katulski K., Czyzyk A., Podfigurna-Stopa A., Maciejewska-Jeske M. J. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. *Endocrinol. Invest*. 2014; 37(11): 1049–56.
  46. De Souza M. J., Leidy H. J., O'Donnell E., Lasley B., Williams N. I. Fasting ghrelin levels in physically active women: relationship with menstrual disturbances and metabolic hormones. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2004; 89(7): 3536–42.
  47. Schneider L. F., Monaco S. E., Warren M. P. Elevated ghrelin level in women of normal weight with amenorrhea is related to disordered eating. *Fertil. Steril*. 2008; 90(1): 121–8.
  48. Maalhash M., Jahromi A. S., Yusefi A., Razeghi A., Zabetiyah H., Karami M. Y. et al. Effects of prepubertal acute immobilization stress on serum kisspeptin level and testis histology in rats. *Pak. J. Biol. Sci*. 2016; 19(1): 43–8.
  49. Hirano T., Kobayashi Y., Omotegara T., Tatsumi A., Hashimoto R., Umemura Y. et al. Unpredictable chronic stress-induced reproductive suppression associated with the decrease of kisspeptin immunoreactivity in male mice. *J. Vet. Med. Sci*. 2014; 76(9): 1201–8.
  50. Luo E., Stephens S. B., Chaing S., Munaganuru N., Kauffman A. S., Breen K. M. Corticosterone blocks ovarian cyclicity and the LH surge via decreased kisspeptin neuron activation in female mice. *Endocrinology*. 2016; 157(3): 1187–99.
  51. Lehman M. N., Coolen L. M., Goodman R. L. Minireview: kisspeptin/neurokinin b/dynorphin (KNDy) cells of the arcuate nucleus: a central node in the control of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology*. 2010; 151(8): 3479–89.
  52. Roseweir A. K., Kauffman A. S., Smith J. T., Guerriero K. A., Morgan K., Pielecka-Fortuna J. et al. Discovery of potent kisspeptin antagonists delineate physiological mechanisms of gonadotropin regulation. *J. Neurosci*. 2009; 29(12): 3920–9.
  53. Pineda R., Garcia-Galiano D., Roseweir A., Romero M., Sanchez-Garrido M. A., Ruiz-Pino F. et al. Critical roles of kisspeptins in female puberty and preovulatory gonadotropin surges as revealed by a novel antagonist. *Endocrinology*. 2010; 151(2): 722–30.
  54. Jayasena C. N., Comminos A. N., Veldhuis J. D., Misra S., Abbara A., Izz-Engbeaya C. et al. A single injection of kisspeptin-54 temporarily increases luteinizing hormone pulsatility in healthy women. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2013; 79(4): 558–63.
  55. Jayasena C. N., Nijher M., Chaudhri O. B., Murphy K. G., Ranger A., Lim A. et al. Subcutaneous injection of kisspeptin-54 acutely stimulates gonadotropin secretion in women with hypothalamic amenorrhea, but chronic administration causes tachyphylaxis. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2009; 94(11): 4315–23.
  56. Jayasena C. N., Comminos A. N., Nijher G. M., Abbara A., De Silva A., Veldhuis J. D. et al. Twice-daily subcutaneous injection of kisspeptin-54 does not abolish menstrual cyclicity in healthy female volunteers. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013; 98(11): 4464–74.
  57. Abbara A., Jayasena C. N., Christopoulos G., Narayanaswamy S., Izz-Engbeaya C., Nijher G. M. et al. Efficacy of kisspeptin-54 to trigger oocyte maturation in women at high risk of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) during in vitro fertilization (IVF) therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2015; 100(9): 3322–31. **D**

Библиографическая ссылка:

Чернуха Г. Е., Табеева Г. И., Гусев Д. В., Шмаков Р. Г. Кисспептин и репродуктивная система // Доктор.Ру. 2017. № 3 (132). С. 73–78.

Citation format for this article:

Chernukha G. Ye., Tabeeva G. I., Gusev D. V., Shmakov R. G. Kisspeptin and Reproductive System. *Doctor.Ru*. 2017; 3(132): 73–78.