



004599854

На правах рукописи

Дегтярева Юлия Андреевна

**Проплапс тазовых органов у женщин:
факторы риска, прогнозирование клинического течения заболевания**

14.01.01 – акушерство и гинекология

1 АПР 2010

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Санкт – Петербург — 2010

Работа выполнена в Учреждении Российской академии медицинских наук
Научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии им. Д.О.
Отта Северо-Западного отделения РАМН

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Беженарь Виталий Федорович

Официальные оппоненты:

заслуженный деятель науки РФ,

доктор медицинских наук, профессор

Репина Маргарита Александровна

доктор медицинских наук, профессор

Гайдуков Сергей Николаевич

Ведущая организация: Санкт-Петербургская государственная медицинская
академия им. И.И. Мечникова

Защита состоится «27» сентября 2010 г. в 13⁰⁰ часов на заседании
диссертационного совета Д 001.021.01 при Научно-исследовательском
институте акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН (199034,
Санкт – Петербург, Менделеевская линия, д. 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научно-
исследовательского института акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО
РАМН.

Автореферат разослан «___» _____ 2010 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук

Кузьминых Татьяна Ульяновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Проплапс тазовых органов (ПТО) является наиболее частой патологией тазового дна у женщин (Кулаков В.И., 2000; Айламазян Э.К. и др., 2007; Drutz H. et al., 2006; Jelovsek J.E. et al., 2007; Twiss C. et al., 2008). В нашей стране данное заболевание наблюдается у 15-30% женщин (Краснопольская И.В., 2004; Буянова С.Н. и др., 2008). Однако, несмотря на распространенность, единого мнения об этиологии и патогенезе опущения и выпадения внутренних половых органов (ОиВВПО) у женщин в настоящее время нет.

Самым эффективным методом лечения ПТО является хирургический. При этом до 30% женщин, перенесших хирургическое лечение заболевания, нуждаются в повторной операции в связи с развитием рецидива пролапса (Беженарь В.Ф. и др., 2009; Read R. C., 2008). Частота рецидивов заболевания не имеет тенденции к снижению и составляет от 10% до 40% (Буянова С.Н. 1999; Адамян Л.В. и др., 2000; Краснопольский В.И., 2007). Неудовлетворенность специалистов результатами лечения пациенток с ПТО вынуждает искать новые методы хирургической коррекции заболевания. Так, в последние годы разработаны новые методы оперативного лечения ПТО с применением синтетических материалов, полностью замещающих фасциальные компоненты тазового дна (Jaquetin B., 2000; Atiemo H. et al., 2006; Reisenauer C. et al., 2007; Carey M. et al., 2008; Maher C. et al., 2009). В то же время четких критериев для выбора метода оперативного лечения опущения тазовых органов, а именно, выполнения реконструкции тазового дна аутоотканями или с применением синтетических материалов, на сегодняшний день нет. Таким образом, проблема разработки критериев эффективности того или иного метода оперативного лечения ПТО остается актуальной.

Ассоциированные с ПТО факторы риска, а именно, возраст, неоднократные роды, гинекологические операции (в частности, гистерэктомия и операции на тазовом дне), различная экстрагенитальная

патология, приводящая к повышению внутрибрюшного давления (ожирение, хронические расстройства функции кишечника и др.), рассматриваются лишь как условия для развития заболевания.

В последнее время широкое распространение получила теория, согласно которой ПТО является формой проявления генерализованной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) на уровне репродуктивной системы (Смольнова Т.Ю., 1999; Костючек Д.Ф. и др., 2006; Адамян Л.В. и др., 2007). Это, в сочетании с данными эпидемиологических исследований, демонстрирующих разную частоту заболевания у женщин различных расовых групп (Jelovsek J.E. et al., 2007; Shah A.D. et al., 2007), а также случаи семейного анамнеза ПТО (Смольнова Т.Ю., 1999; Русина Е.И. и др., 2007; Twiss C. et al., 2008), предполагает в патогенезе заболевания роль не только экзогенных факторов, но и существование так называемых эндогенных, генетически детерминированных условий для формирования опущения тазовых органов.

Цель исследования: оптимизировать методы обследования и прогнозирования рецидивов заболевания у больных с пролапсом тазовых органов на основании анализа факторов риска, изучения клинических, морфологических и генетических аспектов заболевания.

Задачи исследования

1. Выявить наиболее значимые акушерско-гинекологические и соматические факторы риска пролапса тазовых органов у женщин.
2. Оценить гистологические изменения структуры стенки влагалища пациенток при пролапсе тазовых органов разных стадий.
3. Изучить характер полиморфизма генов *NAT2*, *GST T1*, *GST M1* и *MMP-1* при пролапсе тазовых органов у женщин и выявить гены – кандидаты, участвующие в патогенезе заболевания.
4. Изучить характер сочетания генотипов по генам *NAT2*, *GST T1*, *GST M1* и *MMP-1* при пролапсе тазовых органов.

5. Определить клинико-лабораторные критерии прогнозирования развития рецидива пролапса тазовых органов у женщин после хирургического лечения.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Впервые проведена комплексная оценка пролапса тазовых органов у женщин с позиции конституционально-детерминированного патогенеза, обусловленного фактором активности ферментов метаболизма соединительной ткани.

Впервые изучены особенности генетически детерминированной активности ферментов NAT2, GST T1 и GST M1 у пациенток с пролапсом тазовых органов и показана значимость полиморфизма генов этих ферментов в патогенезе заболевания.

Получены новые данные о патогенезе пролапса тазовых органов у женщин, позволяющие обосновать индивидуальный выбор метода его хирургического лечения, а именно, определение показаний к применению синтетических имплантов с целью укрепления или замещения соединительнотканых компонентов тазового дна и снижения таким образом риска рецидива заболевания.

Доказано, что в основе развития пролапса тазовых органов у женщин лежит патология соединительнотканых и мышечных структур поддерживающего аппарата органов малого таза и тазового дна, обусловленная генетическим дефектом метаболизма компонентов экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани, а также экзогенными факторами.

Практическая значимость работы

Выявлены наиболее значимые акушерско-гинекологические и соматические факторы риска развития пролапса тазовых органов у женщин, позволяющие определить индивидуальную модель развития заболевания, а также оценить исходное состояние поддерживающих структур органов малого таза и тазового дна пациентки.

Показана причина низкой эффективности методов хирургического лечения пролапса тазовых органов, подразумевающих использование нативных тканей.

Определены новые клинико-лабораторные показатели скрининга женщин групп риска по развитию и прогрессированию пролапса тазовых органов, а также предложены математические модели для расчета вероятности прогрессирования заболевания.

Патогенетически обосновано применение антиоксидантной терапии в комплексном лечении пролапса тазовых органов у женщин.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Факторами, достоверно ассоциированными с риском пролапса тазовых органов, являются: возраст, менопауза, роды, хирургическое или травматическое повреждение мягких тканей промежности и влагалища в родах, гистерэктомия, сахарный диабет 2 типа.

2. Патогенетическим условием формирования пролапса тазовых органов и увеличения степени тяжести заболевания являются особенности полиморфизма генов фазы II системы детоксикации (*NAT2*, *GST T1* и *GST M1*).

3. Больным с пролапсом тазовых органов III – IV стадий в случае выявления генотипа «медленного» N-ацетилирования и сочетанного «нулевого» генотипа по генам *GST T1* и *GST M1* патогенетически обоснованным методом выбора при хирургическом лечении являются операции с применением синтетических имплантов.

Апробация и внедрение результатов работы в практику

Материалы диссертации представлены на IX Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении» (Санкт-Петербург, 2009); на научно-практической конференции кафедры акушерства и гинекологии им. А.Я. Красовского ВМедА (Санкт-Петербург, 2009); на Всеармейской научно-практической конференции «Современное состояние и

перспективы оказания акушерско-гинекологической помощи в Вооруженных Силах» (Санкт-Петербург, 2009); на Европейском конгрессе генетиков (г. Вена, Австрия, 2009); на 4-ом международном научном конгрессе «Оперативная гинекология – новые технологии» (Санкт-Петербург, 2009); на четырнадцатой Санкт-Петербургской ассамблее молодых ученых и специалистов (2009); на окружной научно-практической конференции «Дисплазия соединительной ткани. Проблемы гинекологии, пути решения: новые технологии в тазовой хирургии» (Ханты-Мансийск, 2009).

Работа поддержана грантом Правительства Санкт-Петербурга для студентов, аспирантов вузов и академических институтов, расположенных на территории Санкт-Петербурга 2009 г. (№ 4/04.05/032).

Результаты исследования внедрены в практику гинекологического отделения с операционным блоком НИИАГ им. Д.О. Отта СЗО РАМН и лаборатории пренатальной диагностики НИИАГ им. Д.О. Отта СЗО РАМН.

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 7 – в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста, иллюстрирована 44 таблицами и 15 рисунками. Диссертация состоит из введения; глав: обзор литературы, материалы и методы, результаты клинического и лабораторного методов исследования, обсуждение полученных результатов; выводов и практических рекомендаций. Список литературы состоит из 153 наименований, из них 51 работа принадлежит отечественным авторам и 102 работы – зарубежным.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в гинекологическом отделении с операционным блоком НИИАГ им. Д.О. Отта СЗО РАМН (руководитель — д.м.н. Беженарь В.Ф.). При выполнении данной работы обследована 131 пациентка в возрасте

от 34 до 87 лет с ПТО (средний возраст женщин составил $53,6 \pm 0,9$ года). Диагноз у всех больных был установлен на основании исследования состояния тазового дна по международной системе количественной оценки пролапса тазовых органов (POP-Q) (ICS, 1996г.). В зависимости от стадии заболевания были сформированы четыре группы пациенток: группа ПТО I стадии — 25 женщин (19,1%), группа ПТО II стадии — 49 женщин (37,4%), группа ПТО III стадии — 49 пациенток (37,4%) и группа ПТО IV стадии — 8 пациенток (6,1%).

Оперативные вмешательства проведены в 93,1% случаев ($n=122$), в том числе хирургическая коррекция ПТО — 75 больным (61,5%): ПТО I стадии — 4% ($n=1$), ПТО II стадии — 28,6% ($n=15$), ПТО III стадии — 100% ($n=49$), ПТО IV стадии — 100% ($n=8$). В 96% ($n=72$) случаев реконструктивно-пластические операции по поводу ОиВВПО выполнены с применением синтетических материалов.

Специальные методы предоперационного исследования включали выполнение УЗИ тазового дна с целью выявления цистоцеле и ректоцеле; УЗИ уретровезикального сегмента для оценки гипермобильности уретры; УЗИ почек для определения нефроптоза (лаборатория физиологии и патофизиологии плода НИИАГ им. Д.О. Отта СЗО РАМН; руководитель — д.м.н., профессор Павлова Н.Г.).

Анализ генетического полиморфизма генов *NAT2* (C481T (*S1*), G590A (*S2*), G857A (*S3*)) (N-ацетилтрансфераза 2), *GST T1* (*del*) (глутатион-S-трансфераза T1), *GST M1* (*del*) (глутатион-S-трансфераза M1) и *MMP1* (1G/2G) (матриксная металлопротеиназа 1) выполнен методом полимеразной цепной реакции в лаборатории пренатальной диагностики НИИАГ им. Д.О. Отта СЗО РАМН (руководитель — член-кор. РАМН, з.д.н. РФ, проф. Баранов В.С.).

Гистологическое исследование проведено в патологоанатомическом отделении НИИАГ им. Д.О. Отта СЗО РАМН (руководитель — з.д.н. РФ, д.м.н., проф. Кветной И.М.). Исследовали ткань передней и задней стенок

влагалища, полученную при выполнении реконструктивно-пластических операций на тазовом дне или во время влагалищной гистерэктомии. Для обзорной окраски использовали гематоксилин и эозин, для выявления соединительной и мышечной ткани – окраску пикрофуксином по Ван – Гизону.

Статистическую обработку данных проводили методами описательной статистики и сравнения выборок, с использованием t-критерия Стюдента, точного критерия Фишера, критерия хи-квадрат (χ^2), коэффициента корреляции Пирсона (r). Уровень статистической значимости (p) принят $\leq 0,05$. Обработка данных проводилась с использованием программ «Instat» и Statistica, версия 6. Расчет вероятности прогрессирования ПТО выполнен на основе бинарной Logit-регрессии (оценки получены методом максимального правдоподобия).

Результаты исследования

Результаты клинико-anamnestического исследования

Показатели среднего возраста пациенток в группах ПТО I – IV стадии представлены в таблице 1.

Таблица 1

Средний возраст пациенток в группах ПТО					
ПТО (стадии)	I (n = 25)	II (n = 49)	III (n = 49)	IV (n = 8)	p
Возраст, лет ($M \pm m$)	47,9 $\pm$ 0,9	50,5 $\pm$ 1,4	58,3 $\pm$ 1,4	61,1 $\pm$ 5,0	$p_{I-II} > 0,05$; $p_{I-III} < 0,001$; $p_{I-IV} < 0,05$; $p_{II-III} < 0,001$; $p_{II-IV} < 0,05$; $p_{III-IV} > 0,05$

Пациентки с тяжелыми стадиями ПТО (III и IV стадии по системе POP-Q) были достоверно старше больных с I и II стадиями заболевания ($r=0,4$; $p<0,0001$).

При анализе выраженности опущения стенок влагалища у обследованных в 71,2 $\pm$ 5,3% случаев выявлено опущение передней стенки, что достоверно превышало показатель частоты опущения задней стенки влагалища (13,7 $\pm$ 4,0%) ($p<0,01$), а также равномерного опущения обеих стенок влагалища (15,1 $\pm$ 4,2%) ($p<0,01$). В то же время при УЗИ тазового дна

цистоцеле и ректоцеле определялось практически с одинаковой частотой, соответственно, в $70,6 \pm 5,5\%$ и $64,7 \pm 5,8\%$ ($p > 0,05$), что указывает на необходимость комплексного углубленного (клинического и инструментального) обследования пациенток с ПТО для установления истинного характера опущения тазовых органов и выявления дефектов тазовой фасции. Стрессовое недержание мочи у обследованных больных также определялось практически с одинаковой частотой вне зависимости от характера и степени опущения стенок влагалища. Так, при ведущем опущении передней стенки влагалища стрессовое недержание мочи выявлено в 42,3% случаев, задней стенки влагалища – в 30% случаев, при равномерном опущении стенок влагалища – в 45,5% случаев ($p > 0,05$).

Средний возраст женщин на момент установки диагноза ПТО составил $50,1 \pm 0,9$ лет. При этом достоверных различий в возрасте «начала» заболевания у женщин, имеющих на момент проведения обследования разные стадии ПТО, выявлено не было.

Среди женщин, находящихся в периоде постменопаузы, $77,6 \pm 5,6\%$ больных связывали манифестацию заболевания с наступлением менопаузы ($r = 0,4$; $p < 0,0001$). При этом достоверных различий между интервалом от времени менопаузы до развития клинических проявлений ПТО выявлено не было. Между стадией ПТО и длительностью постменопаузы также не обнаружено достоверных различий.

Средний показатель индекса массы тела (ИМТ) в обследованных группах составил $27,7 \pm 0,4$ кг/м², что соответствует избыточной массе тела. В то же время достоверной корреляционной связи между этим фактором и развитием ПТО выявлено не было. Сравнительный анализ между группами больных с разными стадиями ПТО достоверных различий среднего показателя ИМТ не обнаружил.

При анализе состояния углеводного обмена у женщин с опущением тазовых органов в $13 \pm 2,9\%$ случаев выявлен сахарный диабет (СД) 2 типа ($r = 0,21$; $p = 0,02$). В основном это были пациентки с III стадией ПТО ($p = 0,01$).

Очевидно, что наличие у пациентки СД 2 типа может быть фактором риска развития декомпенсированных форм ПТО, а также рецидива заболевания. Исследование состояния углеводного обмена у пациенток является крайне важным показателем для выбора тактики оперативного лечения ПТО, а также ведения послеоперационного периода, особенно при пластических операциях с использованием синтетических материалов. Среди пациенток с СД 2 типа оперативная коррекция ПТО с применением синтетических имплантов выполнена в 88,2% случаях. Остальным 11,8% пациенток оперативных вмешательств по поводу ПТО на момент исследования не проводилось (в плане дообследования выполнялась гистероскопия). Во всех случаях на момент обследования и оперативного лечения сахарный диабет был компенсирован. Послеоперационных осложнений ни в одном случае не наблюдалось.

В общей исследуемой группе женщин 97,7% имели в анамнезе беременности ($r=0,1$; $p>0,05$) и 95,4% — роды ($r=0,2$; $p<0,05$). При анализе паритета пациенток с I – IV стадиями ПТО достоверной связи между количеством беременностей и родов, в том числе повторных родов, и степенью тяжести ПТО выявлено не было. В то же время соотношение беременности/роды составило во всех группах ПТО 3:1 (табл. 2). Однако, достоверной корреляционной связи между этим фактором и развитием ПТО не выявлено ($r=0,1$; $p>0,05$).

Таблица 2

Показатели паритета пациентов клинической группы

ПТО Паритет	ПТО (стадии)				p
	I	II	III	IV	
	n (M±m)	n (M±m)	n (M±m)	n (M±m)	
Среднее число беременностей в группе	4,7±0,6	4,1±0,4	4,9±0,5	4,9±1,6	$P_{I-II-III-IV} >0,05$
Среднее число родов в группе	1,6±0,2	1,5±0,1	1,8±0,1	1,9±0,2	$P_{I-II-III-IV} >0,05$
P	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p>0,05$	

Роды крупным плодом отмечены в анамнезе у 28,4% пациенток. Из них 20,6% женщин имели повторные роды плодом, масса которого равнялась или превышала 4000 г. При этом достоверных различий при сравнении частоты родов крупным плодом между группами ПТО I – IV стадий выявлено не было. В то же время отмечено, что повторные роды крупным плодом в анамнезе имели пациентки во всех группах, за исключением группы I стадии ПТО.

В $48,8 \pm 4,5\%$ случаев женщины отметили, что в родах им выполнялась перинеотомия или происходили разрывы мягких тканей родовых путей ($r=0,04$; $p>0,07$) (табл. 3).

Таблица 3

Частота перинеотомии и травматического повреждения влагалища и промежности в родах у женщин клинической группы (n=125)

ПТО (стадия)	ПТО				p
	I (n=22) n (M $\pm$ m%)	II (n=47) n (M $\pm$ m%)	III (n=48) n (M $\pm$ m%)	IV (n=8) n (M $\pm$ m%)	
Перинеотомия, травмы влагалища, промежности	11 (50,0 $\pm$ 10,7)	22 (46,8 $\pm$ 7,3)	21 (43,8 $\pm$ 7,2)	7 (87,5 $\pm$ 11,7)	$p_{I-IV} < 0,05$ $p_{II-III} > 0,05$ $p_{II-IV} < 0,01$ $p_{III-IV} < 0,01$

Отмечено, что у пациенток с ПТО I стадии в большинстве случаев перинеотомия или травмы мягких родовых путей и промежности происходили в родах плодом, масса которого не превышала 4000 г., тогда как у больных с ПТО II – III стадий хирургическое или травматическое нарушение целостности мягких тканей промежности и влагалища в основном происходило в родах крупным (≥ 4000 г.) плодом ($p < 0,05$). В то же время среди пациенток с ПТО IV стадии частота нарушения целостности промежности в родах была практически одинаковой как в родах крупным плодом, так и в родах плодом, масса которого не превышала 4000 г.

Гистерэктомию в анамнезе имели 13,7% пациенток. Среди них в 61,1% случаев манифестация ПТО отмечена после операции ($r=0,2$; $p < 0,05$).

Среди обследованных женщин с ПТО фактор регулярного подъема тяжести выявлен у $35,9 \pm 4,2\%$ больных ($r=0,1$; $p>0,05$), нарушение эвакуаторной функции кишечника (запоры) – в $37,4 \pm 4,2\%$ случаев ($r=0,03$; $p>0,05$). Фактор курения отмечен у $15,3 \pm 3,1\%$ пациенток ($r=0,05$; $p>0,05$). При этом достоверных различий в частоте встречаемости этих факторов в группах ПТО I – IV стадий выявлено не было.

При анализе сопутствующей соматической патологии у пациенток с ПТО в $96,2 \pm 1,8\%$ случаев были выявлены заболевания, ассоциируемые с недифференцированной ДСТ ($r=0,1$; $p>0,05$). У $41,2\%$ женщин клинической группы отмечено присутствие у родственников заболеваний, симптомы которых ассоциированы с ДСТ. При этом в $38,9\%$ случаев выявленотягощенный наследственный анамнез по ПТО. Полученные результаты указывают на наличие у пациенток с опущением тазовых органов недифференцированной генетически обусловленной патологии соединительной ткани как эндогенного фактора, предрасполагающего к развитию заболевания.

Результаты гистологического исследования

Морфологическое исследование биоптатов стенок влагалища, выполнено у 40 пациенток, имевших опущение тазовых органов (I стадии — $n=11$; II стадии — $n=13$; III стадии — $n=12$; IV стадии — $n=4$).

Средний возраст женщин в данной выборке составил $54,3 \pm 1,6$ лет. Больные с ПТО I и II стадий были младше пациенток с III и IV стадиями заболевания. Средний возраст пациенток в группах составил, соответственно, $50,1 \pm 1,6$ лет и $50,8 \pm 2,4$ лет; $58,6 \pm 2,4$ лет и $63,5 \pm 9,2$ лет. В то же время достоверное различие в возрасте обнаружено только при сравнении группы пациенток III стадии ПТО с больными, имевшими I и II стадии заболевания ($p<0,05$).

Группы ПТО I – II стадий в большинстве случаев были представлены пациентками пременопаузального возрастного периода, тогда как в группы ПТО III – IV стадий с одинаковой частотой были включены женщины

пременопаузального и постменопаузального возрастов. Однако, достоверных различий между группами выявлено не было.

При морфологическом анализе тканей стенки влагалища пациенток с ПТО оценивали следующие параметры: состояние соединительнотканного компонента собственной пластинки эпителия, выраженность мышечного слоя стенки влагалища, состояние кровеносных сосудов собственной пластинки эпителия и адвентиции (табл. 4).

Таблица 4

Характеристика морфологических изменений стенки влагалища
пациенток с ПТО

Признак	ПТО (стадии)				p
	I n (M±m%)	II n (M±m%)	III n (M±m%)	IV n (M±m%)	
Разволокнение соединительной ткани собственной пластинки эпителия	1 (9,1±8,7)	4 (30,8±12,8)	12 (100)	4 (100)	p _{I-II} >0,05; p _{I,II-III,IV} <0,01
Дезорганизация мышечного слоя (истончение, разволокнение)	4 (36,4±14,5)	6 (46,2±13,8)	12 (100)	4 (100)	p _{I-II} >0,05; p _{I,II-III} <0,01; p _{III-IV} >0,05
Дилатация кровеносных сосудов	5 (45,5±15,0)	9 (69,2±12,8)	12 (100)	4 (100)	p _{I-II} >0,05; p _{I,II-III} <0,01; p _{III-III,IV} >0,05; p _{III-IV} >0,05
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	
Всего	11 (100)	13 (100)	12 (100)	4 (100)	

Морфологические изменения стенки влагалища у женщин с ПТО I и II стадий были выявлены во всех случаях и были сходными. Наиболее часто отмечалось расширение просвета кровеносных сосудов (артериол и венул) собственной пластинки эпителия и адвентиции стенки влагалища. Этот признак наблюдался в 45,5±15,0% случаев. Соединительнотканый компонент собственной пластинки эпителия и мышечный слой стенки влагалища характеризовались компактным расположением волокон; разволокнение волокон соединительной ткани либо отсутствовало, либо было слабо выражено. В 36,4±14,5% случаев мышечный слой стенки

влагалища был истончен. В то же время достоверных различий в частоте встречаемости исследуемых признаков в группах ПТО I и II стадий выявлено не было.

У пациенток с опущением тазовых органов III и IV стадий изучаемые структурные изменения стенки влагалища также были выявлены во всех случаях (табл. 4). Однако, их выраженность была значительно большей, чем при ПТО начальных (I и II) стадий. Так, в 100% случаев отмечалась выраженная дезорганизация соединительной ткани: истончение волокон, отек ткани, дилатация просвета кровеносных сосудов собственной пластинки эпителия и адвентиции стенки влагалища. Мышечный слой во всех случаях был истончен.

Таким образом, вне зависимости от стадии ПТО наблюдается одинаковый характер морфологических изменений тканей стенок влагалища. Выраженность этих изменений определяется стадией заболевания и не имеет достоверных отличий в зависимости от возрастного периода пациенток.

Наибольшая частота и выраженность морфологических изменений тканей влагалища при ПТО тяжелых стадий указывает на постепенное их прогрессирование и необратимость, что, возможно, объясняется недостаточной активностью репаративных процессов в тканях.

Данное обстоятельство послужило основанием для проведения следующего этапа работы — изучения генетических маркеров активности ферментов метаболизма компонентов экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани.

Результаты генетического исследования

Анализ распределения генотипов по генам *NAT2*, *GST T1*, *GST M1* и *MMP-1* проводили в двух подгруппах больных — легкой (I – II) ($n=42$) и тяжелой (III – IV) ($n=25$) степени тяжести ПТО.

Группа сравнения представляла собой популяционную выборку женщин, не имеющих клинических признаков ПТО на момент исследования и проживающих в Северо-Западном регионе России. Группу сравнения для

анализа полиморфизма гена *NAT2* составили 89 женщин, для анализа генотипов *GST T1* и *GST M1* — 62 женщины, для анализа генотипов *MMP1* — 27 женщин.

По сравнению с популяционной выборкой в общей группе пациенток с ПТО ($n=67$) выявлено достоверное преобладание генотипа, определяющего медленный тип N-ацетилирования ($p<0,05$). Так, в группе пациенток генотип «быстрого» ацетилирования встречался в 35,8% ($n=24$) случаев; «медленного» — в 64,2% ($n=43$), тогда как в группе сравнения эти величины составили 52,8% ($n=47$) и 47,2% ($n=42$), соответственно. Соотношение «медленные/быстрые ацетиляторы» в группе ПТО составило 2:1, в группе сравнения — 1:1 (рис. 1).

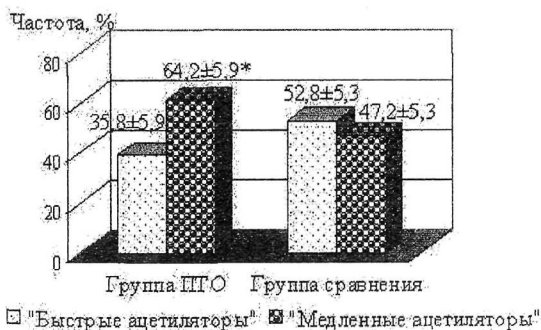


Рис. 1. Соотношение генотипов «быстрого» и «медленного» ацетилирования в исследуемых группах

* $p<0,05$ по сравнению с частотой генотипа «быстрого» N-ацетилирования в группе ПТО

Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов, наличие генотипа, определяющего медленный тип ацетилирования, повышает вероятность развития ПТО приблизительно в 2 раза ($OR=2,01$ CI: 1,05-3,84).

Достоверной разницы в частоте встречаемости «быстрых» и «медленных ацетиляторов» в общей группе ПТО в зависимости от степени тяжести заболевания выявлено не было.

При анализе частоты генотипов по генам *GST T1* и *GST M1* в общей группе ПТО и в группе сравнения достоверных различий не выявлено.

В группах легкой и тяжелой степени заболевания этот показатель также достоверно не отличался.

Частоты сочетанных генотипов по генам *GST T1* и *GST M1* в общей группе ПТО и в группе сравнения не имели достоверных различий. В то же время отмечена достоверная разница в распределении сочетанных генотипов по этим генам между пациентками с разными степенями тяжести ПТО. При тяжелой степени заболевания достоверно чаще встречался сочетанный «нулевой» генотип по генам *GST T1* и *GST M1* ($p < 0,01$) (рис. 2).

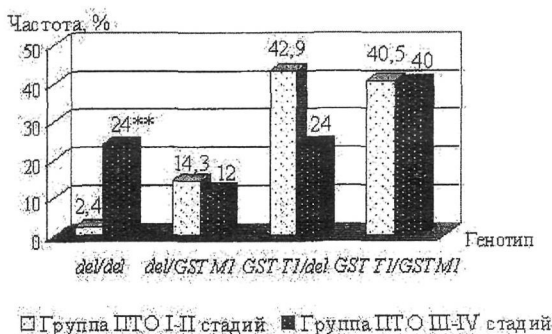


Рис. 2. Частоты сочетанных генотипов по генам *GST T1* и *GST M1* в группах ПТО

** $p < 0,01$ по сравнению с частотой генотипа *del/del* в группе ПТО I – II стадий

Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов, наличие сочетанных «нулевых» генотипов по генам *GST T1* и *GST M1* повышает вероятность развития ПТО тяжелой степени приблизительно в 13 раз ($OR=12,95$ CI: 1,45-115,26).

При анализе сочетания генотипов по генам *NAT2*, *GST T1* и *GST M1* в группе женщин с ПТО получены следующие результаты: у пациенток – «быстрых ацетилаторов» каких-либо различий в распределении сочетанных генотипов по генам *GST T1* и *GST M1* выявлено не было, в то же время у пациенток – «медленных ацетилаторов» обнаружено, что двойная делеция по генам *GST T1* и *GST M1* при тяжелой степени ПТО встречается достоверно чаще, чем при легкой степени заболевания ($p < 0,01$) (рис. 3).

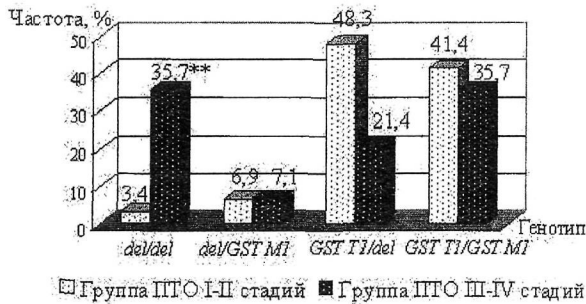


Рис. 3. Анализ сочетания генотипов по генам *GST T1* и *GST M1* среди пациенток – «медленных ацетиляторов»

** $p < 0,01$ по сравнению с частотой генотипа *del/del* в группе ПТО I – II стадий

Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов, наличие сочетания двух «нулевых» генотипов по генам *GST T1* и *GST M1* у пациенток с «медленным» генотипом ацетилирования повышает вероятность развития тяжелых форм ПТО в 16 раз ($OR=15,56$ CI: 1,6-151,35).

Частоты других сочетаний генотипов по генам *GST T1* и *GST M1* среди пациенток – «медленных ацетиляторов» достоверно не отличались.

При анализе генотипов по гену *MMP-1* носительство генотипов *1G/2G* и *2G/2G*, ассоциированных с повышенной экспрессией соответствующего фермента, у пациенток с ПТО выявлено с меньшей частотой, чем в группе сравнения ($p > 0,05$). Таким образом, носительство данных генотипов, по-видимому, не является патогенетическим фактором формирования опущения тазовых органов.

Полученные данные демонстрируют определенную патогенетическую связь функционально ослабленных аллелей генов *GST T1*, *GST M1* и *NAT2* с клинической несостоятельностью соединительной ткани. Генетический дефект ферментов биосинтеза и регенерации компонентов экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани, в частности, «медленный» генотип N-ацетилирования, очевидно, является патогенетическим условием формирования ПТО. Поскольку известно, что

структурно и функционально неполноценные компоненты экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани в большей степени, чем в норме, подвержены действию оксидативного стресса, то генетически детерминированная патологически низкая активность ферментов семейства глутатион-S-трансфераз (ферментов глутатион – зависимого звена антиоксидантной системы) может быть усугубляющим фактором, способствующим прогрессированию ПТО.

Для расчета индивидуального риска развития декомпенсированных форм ПТО (III – IV стадии) были построены бинарные Logit-регрессии, включающие анамнестические, клинические и лабораторные данные. На основании этих регрессий получены математические формулы для оценки вероятности прогрессирования заболевания у пациенток, имеющих в момент обследования начальные стадии ПТО (I – II стадии). В полученные математические модели подставляются закодированные (типы кодировок представлены ниже) анамнестические, клинические и лабораторные данные для получения вероятности прогрессирования заболевания.

На основании показателей регрессии с клинико-анамнестическими данными получена следующая математическая формула:

$$\text{вероятность} = \frac{e^{(K + 0.110918 * A + 0.694274 * B + 1.528068 * C)}}{1 + e^{(K + 0.110918 * A + 0.694274 * B + 1.528068 * C)}}$$

где,

A — возраст пациентки (лет);

B — число родов в анамнезе;

C — наличие клинических признаков ДСТ (есть—1; нет—0);

K — константа (-8.860935);

e — математическая константа (численное значение: $e = 2,7$).

Среднее значение зависимой переменной для этой регрессии составляет 0,44. Рассчитанный по предложенной формуле показатель, не превышающий 0,45, позволяет отнести пациентку к группе низкой вероятности прогрессирования заболевания; значение показателя $\geq 0,45$ — к группе высокой вероятности формирования декомпенсированных форм ПТО.

Для индивидуального расчета вероятности прогрессирования заболевания на основании клинико-анамнестических с учетом лабораторных данных получена следующая формула:

$$\text{вероятность} = \frac{e^{(K + 0.145216 * A + 1.417921 * B - 1.452090 * C + 0.937826 * D)}}{1 + e^{(K + 0.145216 * A + 1.417921 * B - 1.452090 * C + 0.937826 * D)}}$$

где,

A — возраст пациентки (лет);

B — число родов в анамнезе;

C — генотип *GST T1* («нулевой» генотип – 0; функционально активный генотип – 1);

D — генотип *GST M1* («нулевой» генотип – 0; функционально активный генотип – 1);

K — константа (-10.50816);

e — математическая константа (численное значение: $e = 2,7$).

Среднее значение зависимой переменной для данной регрессии составляет 0,29. Это позволяет выделить три группы риска развития ПТО III – IV стадии: группу низкой вероятности развития тяжелых форм ПТО (полученный в результате расчета по формуле показатель $<0,3$), группу относительной вероятности (значения показателя в интервале от 0,3 до 0,7) и группу высокой вероятности прогрессирования заболевания (показатель $>0,7$).

Применение регрессии, включающей генетическую информацию, позволяет с большей точностью определить вероятность развития у пациентки декомпенсированной формы ПТО.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимыми акушерско-гинекологическими факторами риска развития пролапса тазовых органов у женщин являются роды вне зависимости от массы плода ($r=0,2$; $p<0,05$); хирургическое или травматическое повреждение мягких тканей промежности и влагалища в родах крупным плодом ($r=0,2$; $p<0,05$); менопауза ($r=0,4$; $p<0,0001$); гистерэктомия ($r=0,2$; $p<0,05$). Соматическим фактором, коррелирующим с развитием пролапса тазовых органов, является сахарный диабет 2 типа

($r=0,2$; $p<0,05$). Возраст женщины имеет прямую корреляционную связь с заболеванием ($r=0,4$; $p<0,0001$).

2. Сочетанное воздействие на ткани промежности нескольких факторов в родах (крупный плод и перинеотомия, разрывы мягких тканей влагалища и промежности) достоверно определяет развитие декомпенсированных форм пролапса тазовых органов ($p<0,05$).

3. Патоморфологические изменения в тканях стенки влагалища у больных с пролапсом тазовых органов характеризуются дезорганизацией соединительной ткани (истончением волокон, отеком ткани), дилатацией просвета кровеносных сосудов, истончением мышечного слоя. Выраженность патологических изменений соединительнотканного и мышечного компонентов стенки влагалища женщин определяется стадией ПТО и не имеет достоверных отличий в зависимости от возрастного периода пациенток.

4. Одним из эндогенных патогенетических условий, способствующих формированию и прогрессированию пролапса тазовых органов является дефект генов фазы II системы детоксикации (*NAT2*, *GST T1* и *GST M1*). Полиморфизм гена *MMP-1*, ассоциированный с повышенной экспрессией соответствующего фермента, не является патогенетическим фактором формирования пролапса тазовых органов.

5. Генотип «медленного» N-ацетилирования является независимым фактором формирования пролапса тазовых органов ($OR=2,01$). Двойной «нулевой» генотип по генам *GST T1* и *GST M1* является фактором, усугубляющим тяжесть течения заболевания ($OR=12,95$). При этом наиболее неблагоприятным прогностическим фактором развития декомпенсированных стадий пролапса тазовых органов является комбинация генотипа «медленного» N-ацетилирования и двойного «нулевого» генотипа по генам *GST T1* и *GST M1* ($OR=15,56$).

6. К клинко-лабораторным критериям прогнозирования развития декомпенсированных форм и рецидива пролапса тазовых органов у женщин

следует относить: принадлежность женщины к пери- и постменопаузальной возрастным группам, нарушение углеводного обмена, гистерэктомию, генотип «медленного» N-ацетилирования и двойной «нулевой» генотип по генам *GST T1* и *GST M1*.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для установления характера опущения тазовых органов у женщин необходимо проводить комплексное обследование, включающее клиническое исследование состояния тазового дна женщин по системе количественной оценки пролапса тазовых органов (POP-Q) (ICS) и инструментальные методы диагностики (УЗИ).

2. При наличии показаний к гистерэктомии у пациенток с пролапсом тазовых органов операцию целесообразно дополнять кольпопексией. При этом непосредственно пролапс тазовых органов, в том числе IV стадии, не является показанием к удалению матки ввиду высокого риска развития постгистерэктомического опущения тазовых органов.

3. Выбор метода оперативного лечения пролапса тазовых органов должен быть основан на учете суммарного количества всех факторов риска заболевания и рассчитанной вероятности прогрессирования опущения тазовых органов.

4. С целью скрининга женщин групп риска развития и прогрессирования пролапса тазовых органов необходимо проводить анализ полиморфизма генов *NAT2*, *GST T1* и *GST M1*:

- носительство генотипа «медленного» N-ацетилирования является фактором риска развития пролапса тазовых органов;
- наличие двойного «нулевого» генотипа по генам *GST T1* и *GST M1* у пациенток с пролапсом тазовых органов является фактором риска прогрессирования заболевания.

5. При наличии у пациенток с пролапсом тазовых органов III – IV стадий сочетания генотипа «медленного» N-ацетилирования и двойного

«нулевого» генотипа по генам *GST T1* и *GST M1* оперативную коррекцию пролапса тазовых органов целесообразно выполнять с применением синтетических имплантов.

6. С целью уменьшения интенсивности процессов катаболизма компонентов экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани и повышения резистентности соединительной ткани к патологическим воздействиям активных форм кислорода в периоде послеоперационной реабилитации больных с пролапсом тазовых органов показано применение антиоксидантов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Активность ферментов фазы II системы детоксикации (NAT2, GST) как независимый фактор риска ПТО / Ю.А. Дегтярева, Т.Э. Иващенко, Ю.А. Насыхова, В.Ф. Беженарь, В.С. Баранов // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2009. — № 5. — С. 30.
2. Дегтярева, Ю.А. Особенности патогенеза и клинического течения пролапса тазовых органов, определяемые аллельными вариантами гена N-ацетилтрансферазы 2 // Четырнадцатая Санкт-Петербургская ассамблея молодых ученых и специалистов. Аннотации работ победителей конкурса грантов Санкт – Петербурга 2009 года для студентов, аспирантов, молодых ученых и молодых кандидатов наук. — СПб., 2009. – С. 131.
3. Осложнения забрюшинной влагалищной кольпопексии с использованием системы prolift при пролапсе тазовых органов у женщин / В.Ф. Беженарь, Е.В. Богатырева, А.А. Цыпурдеева, Л.К. Цуладзе, Р.Д. Иванова, Е.И. Русина, М.В. Рулев, Ю.А. Дегтярева // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2009. — Том LVIII, № 6. — С. 28-35.
4. Особенности полиморфизма гена *NAT-2* у пациенток с пролапсом тазовых органов / Ю.А. Дегтярева, Т.Э. Иващенко, Ю.А. Насыхова, В.Ф. Беженарь, В.С. Баранов // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2009. — № 3. — С. 12-17.

5. Применение системы Prolift при пролапсе тазовых органов / В.Ф. Беженарь, Л.К. Цуладзе, А.А. Цыпурдеева, М.В. Рулев, Ю.А. Дегтярева, Е.В. Богатырева // **Российский вестник акушера-гинеколога.** – 2008. — Спецвып. — С. 7-8.
6. Роль фенотипа медленного ацетилирования в патогенезе пролапса тазовых органов / Ю.А. Дегтярева, Т.Э. Иващенко, Ю.А. Насыхова, В.Ф. Беженарь, В.С. Баранов // **Вестник Российской Военно-медицинской академии.** – 2009. – № 2 (26). – С. 47-49.
7. Фактор N-ацетилирования в патогенезе пролапса тазовых органов / Ю.А. Дегтярева, Т.Э. Иващенко, Ю.А. Насыхова, В.Ф. Беженарь // **Вестник Российской Военно-медицинской академии.** – 2009. – № 1 (25). – С. 683-684.
8. Эффективность использования системы Prolift для хирургической коррекции пролапа тазовых органов у женщин / В.Ф. Беженарь, Е.В. Богатырева, Л.К. Цуладзе, Р.Д. Иванова, А.А. Цыпурдеева, Ю.А. Дегтярева, М.В. Рулев // **Журнал акушерства и женских болезней.** — 2009. — Т. LVIII, № 5. — С. 26-27.
9. N-acetylation factor in the pathogenesis of pelvic organ prolapse (POP) / Y.A. Degtyareva, T.E. Ivashchenko, V.F. Bezhenar, Y.A. Nasihova // **European Journal of Human Genetics.** — 2009. — Vol. 17, suppl. 2. — P. 254.

Отпечатано методом оперативной полиграфии
в ООО "ЭлекСис "

Санкт-Петербург, ул. Моисеенко, д.10.

Формат 60×84 1/16. Тираж 100 экз.