

На правах рукописи

НАФТУЛОВИЧ РАИСА АРКАДЬЕВНА

**ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ
НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ТАЗОВОГО ДНА У ЖЕНЩИН С
СЕМЕЙНОЙ ОТЯГОЩЕННОСТЬЮ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

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

Уфа - 2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор

Ящук Альфия Галимовна

Официальные оппоненты:

Буянова Светлана Николаевна доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии», руководитель гинекологической клиники.

Пушкарев Василий Александрович доктор медицинских наук, ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер», зав. отделением оперативной гинекологии.

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Казанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «__» _____ 2013г. в ____ часов на заседании Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.006.06 созданного на базе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 450000, г. Уфа. Ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России по адресу: г. Уфа, ул. Пушкина, 96, а с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: www.vak.ed.gov.ru и на сайте www.bashgmy.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2013 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Валеев Марат Мазгарович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Проблема несостоятельности тазового дна является неоспоримо актуальной в силу своей распространенности, частоты и значительного отрицательного влияния на качество жизни женщин. По данным мировой литературы частота опущения и выпадения внутренних половых органов (ОиВВПО) у современных женщин достигает 50% и, по мнению многих авторов, имеет стойкую тенденцию к увеличению в связи с удлинением продолжительности жизни (Lince S.L. et al., 2012; Chen H.Y. et al., 2008; Mathlouthi N., 2011).

Отмечено, что у некоторых женщин, имеющих множество факторов риска, никогда не развивается пролапс, тогда как у других, имеющих минимум факторов риска, он развивается (Gregory S. et al., 2006; Campeau L. et al., 2011), иногда уже в молодом возрасте. На современном этапе наблюдается омоложение данной патологии и тенденция к увеличению тяжелых и рецидивных форм несостоятельности тазового дна. Представляется важным изучение причин развития тяжелых и рецидивных форм пролапса гениталий в разных возрастных группах. Предрасполагающие наследственные факторы, генетическая предрасположенность играют важную роль в развитии несостоятельности тазового дна. Выявление генетической предрасположенности, семейной отягощенности дает возможность ранней диагностики и дальнейшего прогноза по несостоятельности тазового дна у больных и их родственниц. Идентификация факторов риска пролапса гениталий у женщин в рамках улучшения качества жизни предполагает разработку мероприятий по выявлению и прогнозированию семейных форм несостоятельности тазового дна, а также оптимизацию тактики хирургической коррекции пролапса гениталий у женщин с семейной отягощенностью

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценка значимости клинических и генетических факторов риска развития несостоятельности тазового дна и оптимизация хирургической коррекции у женщин с семейной отягощенностью.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Провести клиническую характеристику и определить наиболее значимые факторы риска возникновения несостоятельности тазового дна.
2. Провести клинико-генеалогическую характеристику семейных случаев несостоятельности тазового дна.
3. Изучить роль полиморфизма генов коллагена 1 и 3 типов, гена рецепторов витамина Д и эстрогенов в возникновении несостоятельности тазового дна у женщин с отягощенным семейным анамнезом.
4. Разработать модель раннего выявления и прогнозирования семейных форм несостоятельности тазового дна и оптимизировать выбор хирургической коррекции несостоятельности тазового дна у женщин с семейной отягощенностью.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА. У пациенток с семейными случаями несостоятельности тазового дна изучены и определены факторы риска развития данной патологии. Выявлена неравнозначность факторов риска развития несостоятельности тазового дна. Наличие положительного семейного анамнеза является независимым фактором риска развития несостоятельности тазового дна. В ходе исследования выявлена более ранняя манифестация несостоятельности тазового дна у женщин, чьи матери уже страдали данной патологией.

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование пациенток с семейными случаями несостоятельности тазового дна. Установлено, что в формировании ОиВВПО у женщин с семейными формами несостоятельности тазового дна и у их больных родственников главную роль играет наличие симптомов дисплазии соединительной ткани и генетических маркеров предрасположенности к несостоятельности тазового дна.

В данной работе впервые представлена клинико-генеалогическая характеристика пациенток с семейными случаями несостоятельности тазового дна и выявлен тип наследования при данной патологии.

Проведенные генетические исследования показали, что ассоциации локусов *Alu* гена коллагена *Col3A1*, полиморфизма гена *Coll1A1*, гена рецептора витамина Д

(VDR) являются значимыми в развитии несостоятельности тазового дна и могут быть маркерами повышенного риска развития данной патологии при семейной отягощенности.

На основании полученных данных впервые разработана модель раннего выявления и прогнозирования семейных форм несостоятельности тазового дна. У пациенток с семейной отягощенностью по данной патологии определена тактика хирургического лечения, направленная на проведение сочетанной хирургической коррекции с применением фиксирующих технологий.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ. Определение факторов риска несостоятельности тазового дна у молодых женщин в рамках улучшения качества жизни предполагает стратегию разработки прогностических мероприятий связанных с образом жизни и с действиями, осуществляемыми медицинскими работниками. Поэтому разработка современного способа прогнозирования несостоятельности тазового дна у практически здоровых женщин является чрезвычайно важной.

Изучение семейных случаев несостоятельности тазового дна показало, что 50% родственниц больных страдают данной патологией. Выявлен независимый фактор риска. Акцентирование на семейной отягощенности и симптомокомплексе дисплазии соединительной ткани при сборе анамнеза у пациенток с несостоятельностью тазового дна, позволяет практикующему врачу правильно выбрать тактику ведения, способ и объем хирургической коррекции.

Предложен клинико-генеалогический метод, как наиболее доступный и простой, позволяющий не только выявить, но и спрогнозировать развитие несостоятельности тазового дна у родственниц первой линии родства на доклинической стадии заболевания, еще до использования молекулярно-генетического скрининга.

Предложена модель раннего выявления и прогнозирования семейных форм несостоятельности тазового дна с целью идентификации пациенток, имеющих факторы риска развития несостоятельности тазового дна путем скрининга известных полиморфных вариантов генов-кандидатов.

Оптимизирована тактика хирургического лечения несостоятельности тазового дна при наличии семейной отягощенности, которая обуславливает дифференцированный подход к выбору метода хирургической коррекции, включающий доступ, объем и возможность, или необходимость применения фиксирующих технологий. Предложена схема сочетанной хирургической коррекции с применением фиксирующих технологий у женщин с семейными формами несостоятельности тазового дна, симптомокомплексом дисплазии соединительной ткани, которая позволяет избежать формирования рецидивов несостоятельности тазового дна.

ВНЕДРЕНИЕ. Разработанная модель раннего выявления и прогнозирования несостоятельности тазового дна, а также тактика хирургической коррекции несостоятельности тазового дна внедрены в работу гинекологических отделений МБУЗ ГKB №8, 18 и клиники БГМУ г. Уфы, в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии №2 ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России.

Основные положения диссертационной работы доложены на межкафедральном заседании кафедр акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО БГМУ МЗ РФ «Научные основы охраны здоровья женщины, матери, плода и новорожденного» (2013), а также на республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Приказ МЗ РБ от 30.10.2013 № 3168Д, 2013).

По результатам исследования опубликованы 5 печатных работ, получены 3 патента.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Определена неравнозначность основных известных факторов риска развития несостоятельности тазового дна. Наличие положительного семейного анамнеза в отношении несостоятельности тазового дна является значимым и независимым фактором риска.

2. Клинико-генеалогический анализ пациенток с семейными формами несостоятельности тазового дна определил, что опущение тазовых органов наследуется по доминантному типу с высокой степенью пенетрантности.

3. Риск развития несостоятельности тазового дна повышен у лиц, носителей аллелей и генотипов полиморфных вариантов гена *Col1A1*, *Col3A1*, гена рецептора витамина Д.

4. Разработанная модель раннего выявления и прогнозирования семейных форм несостоятельности тазового дна (Патент РФ N2310849 Способ прогнозирования десценции тазового дна у женщин) обосновывает рациональность сочетанной хирургической коррекции с применением сетчатых протезов и фиксирующих технологий у пациенток с семейной отягощенностью.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация написана на русском языке, изложена на 154 страницах. Состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и приложения. Работа иллюстрирована 23 рисунками и 25 таблицами. Библиография включает 236 литературных источников, из которых 121 опубликовано в отечественных и 115 в зарубежных изданиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России.

На первом этапе сформулированы цель и задачи исследования, изучено состояние проблемы по отечественным и зарубежным источникам литературы, определены объекты наблюдения, выбраны методы сбора, обработки и анализа материала. Проведен сбор и первичная статистическая обработка материала.

В процессе выполнения работы обследованы 162 женщины. Больные были обследованы на базе гинекологического отделения МГКБ № 8, Клиники ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России.

В течение 2009-2011 гг. мы отобрали 36 случаев заболевания пролапсом тазовых органов с положительным семейным анамнезом. В исследование вошли 36 больных женщин со 2-4 стадией ОиВВПО по классификации POP-Q и/или недержанием мочи, а также их родственники в количестве 49 человек, среди которых у 19 установлены различные проявления несостоятельности тазового дна, а 30 родственников оказались без клинических признаков заболевания на момент

обследования. Данная группа в количестве 55 человек составила группу семейных случаев. В понятие семейного случая в нашем исследовании мы включили пациенток, уже на момент исследования страдающих различными проявлениями несостоятельности тазового дна, матери или сестры которых явились пробандами. Критериями включения в основную группу являлось наличие в анамнезе или на момент исследования 2-4 стадии ОиВВПО по системе POP-Q, и/или стрессовая инконтиненция мочи, случаи ОиВВПО, встречавшиеся ранее в роду, а также наличие признаков пролапса тазового дна у их сестер, дочерей, внучек. Родственники, имеющие в анамнезе факт оперативного лечения, по поводу ОиВВПО, или наличие аналогичных жалоб, считались пролапс-положительными, женщины, не имеющие жалоб и клинических проявлений ДТД на момент исследования, считались пролапс-негативными.

Для оценки степени значимости рисков возникновения данной патологии, мы подобрали группу из 77 возрастных пациенток, страдающих ОиВВПО в возрасте от 60 лет и старше, без признаков дисплазии соединительной ткани (ДСТ) и с неотягощенным наследственным анамнезом по несостоятельности тазового дна. Данная группа сравнения получила название «возрастной», так как одной из значимых характеристик этой группы явилось то, что начало формирования несостоятельности тазового дна в этой группе было зарегистрировано в большей степени в возрасте 66-70 лет. Четкий диапазон возраста в пределах 61-79 лет. Регистр здоровых женщин в количестве 88 человек составил контрольную группу для молекулярно-генетического исследования.

На втором этапе исследования проводилось сравнение группы семейных случаев с ОиВВПО (n=55) и группы возрастных больных (n=77) с несостоятельностью тазового дна. Поставленные в работе задачи предусматривали изучение материала, направленное на выявление факторов, достоверно влияющих на формирование несостоятельности тазового дна, исследование наследственных факторов пролапса гениталий.

При обследовании больных и родственников использовались общепринятые клинические и клинико-лабораторные методы, а также оценка гипермобильности

суставов по шкале Бейтона, выявление плоскостопия с помощью подометрического индекса, определение сывороточного магния, суточной экскреции оксипролина в модификации Косых А.А. Определение степени выраженности дисплазии соединительной ткани производилось по шкале Смольновой Т.Ю. (2009). Особое внимание было уделено клинико-генеалогическому методу, а также произведено исследование G→T полиморфизма в регуляторной области гена *Coll1A1* в сайте узнавания фактором транскрипции Sp1, *Alu* и *VNTR* полиморфизма тридцатинуклеотидных повторов в гене *Col3A1*, *FokI* полиморфизма гена *VDR*, *PvuII* и *XbaI* полиморфизмов гена *ER-α* при помощи полимеразной цепной реакции синтеза ДНК.

Все полученные материалы сравнивались с литературными данными.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 6.5, Haploview 4.2. и «SPSS v.13.0».

Проводился анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения по критерию Шапиро-Уилка. Сравнение групп проводилось с помощью t-критерия Стьюдента для нормально распределенных количественных признаков, критерия Манна-Уитни для количественных и качественных ненормально распределенных признаков. Анализ взаимосвязи двух признаков (корреляционный анализ) проводился методом Пирсона (параметрический) и Спирмена (непараметрический). При всех использованных статистических методах уровень значимости статистического критерия брался $p < 0.05$, принятый в биомедицинских исследованиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У обследованных 18 женщин-пробандов (50%) был зарегистрирован как минимум один (в одном случае два) родственник женского пола первой линии родства с подтвержденными проявлениями несостоятельности тазового дна. Клинически больные родственники пробандов по степени родства распределились следующим образом: дочери пробандов с симптомами несостоятельности тазового дна – 15 человек (78,9%), родные сестры пробанда – 4 (21,1%). В группе сравнения (возрастной) мы не выявили ни одного случая несостоятельности тазового дна у

родственников первой линии родства. Таким образом, анализируя наследственный анамнез двух исследуемых групп пациенток, можно сделать предположение, что значительную роль в развитии несостоятельности тазового дна играют генетические или семейные компоненты.

В табл. 1 представлены варианты проявления несостоятельности тазового дна в семейной группе.

Таблица 1. Варианты несостоятельности тазового дна в исследуемых группах.

	Пробанды, n=36	Родственники пробандов n=19	Группа сравнения (возрастные пациентки) n=77
ОиВВПО	30	18	74
ПГЭПГ	4	1	3
Рецидив пролапса	2	-	-
<i>В том числе</i> Недержание мочи	20	8	38

Значительные проявления несостоятельности тазового дна в виде ОиВВПО, а также явлений постгистерэктомиического пролапса гениталий (ПГЭПГ) отмечены в группе пробандов: 30 пациенток имели ОиВВПО 2-4 степени по классификации POP-Q, 4 пациенток с ПГЭПГ: 2 женщины после абдоминальной ампутации матки и 2 после экстирпации матки. В 2 случаях имел место рецидив пролапса гениталий: у одной женщины-пробанда в анамнезе производилась трансвагинальная гистерэктомия по поводу неполного выпадения матки и у другой последовательно выполнены абдоминальная гистерэктомия с пластикой влагалища, с формированием рецидива пролапса и повторной коррекцией. У 20 женщин из 36 имело место два проявления дисфункции – пролапс гениталий сочетался с недержанием мочи.

Среди родственников первой линии родства (дочери и сибсы) в основном отмечены более легкие варианты пролапса гениталий, лишь в одном случае у дочери констатирован ПГЭПГ. Менее чем у половины родственниц (8 случаев) несостоятельность тазового дна сочеталась с недержанием мочи.

В группе сравнения (возрастной), с несостоятельностью тазового дна отмечено неполное выпадение матки у 50 (65%) больных, преобладание полного выпадения

матки в 13 случаях (17%), опущение стенок влагалища констатировано у 11 (14%) больных женщин, выпадение культи шейки матки у 3 пациенток (4%). Сочетание пролапса гениталий с недержанием мочи было отмечено в 38 случаях (49,3%).

Возраст дебюта появления признаков несостоятельности тазового дна у пробандов составил 52,7 лет (медиана), срединное значение колебалось в пределах 42-72 года. Медиана возраста, когда впервые возникли признаки несостоятельности тазового дна у больных родственников (дочери и сибсы пробанда) составила 41,6 лет (29-49 лет). У дочерей пробандов впервые возникли симптомы несостоятельности тазового дна в возрасте 35,5 лет (29-48 лет). С помощью U-критерия Манна-Уитни выявлено статистически значимо более раннее начало развития пролапса гениталий у дочерей, чьи матери страдали различными проявлениями несостоятельности тазового дна ($U=41,0$; $p=0,0006$).

Начало формирования несостоятельности тазового дна в возрастной группе более позднее, чем у больных родственников пробандов - медиана составила 65 лет (61 и 69 лет), сравнение статистически значимо ($p<0,05$).

Пролапс гениталий в возрастной группе чаще (54,5%) возникает в возрасте 66-70 лет. Обращает внимание четкий диапазон возраста 61-79 лет.

Анализируя распределение дебюта пролапса гениталий у пробандов прослеживается три возрастных пика: у 6 пациенток (16,7%) начало несостоятельности тазового дна отмечено в 41-45 лет, у 9 (25%) в 51-55 лет, и у 11 (30,6%) в 56-60 лет.

По возрасту начала несостоятельности тазового дна родственники больных пробандов распределились относительно равномерно, чаще начало приходится на возраст 36-40 лет – 6 пациенток (31,6%), у 9 пациенток в возрасте 41-50 лет. У одной пациентки несостоятельность тазового дна началась в 29 лет, до 36 лет – у 3 родственниц первой линии родства.

Все обследованные женщины с несостоятельностью тазового дна имели в анамнезе хотя бы одни роды. Медиана количества родов в группах составила 2, в группе возрастных проявлений несостоятельности тазового дна размах колебался от 1 до 3 родов в анамнезе. Наибольшее количество родов отмечено в группе возрастных больных. При

сравнении группы пробандов с группой возрастных пациенток с ОиВВПО по количеству родов выявлено достоверное отличие ($Z=-3,14$, $p=0,0019$).

По характеру и частоте травм мягких родовых путей среди обследуемых групп не выявлено статистически значимых различий. Можно отметить, что в группе семейных случаев пролапса гениталий отмечено преобладание разрывов промежности над частотой выполнения эпизиотомии, что может косвенно указывать на несовершенство прочности тканей тазового дна ($Z=-3,67$, $p=0,025$).

При анализе наличия в анамнезе родов крупным плодом обращает на себя внимание, что среди всех женщин с пролапсом гениталий роды крупным плодом встречались от 16 до 25% женщин, с тенденцией увеличения частоты родов крупным плодом в группе возрастных пациенток с ОиВВПО. Обращает внимание, что в группе здоровых родственников (без признаков несостоятельности тазового дна) роды крупным плодом встречались лишь у одной пациентки (3,3%), различия статистически значимы ($p\leq 0,05$). В нашем исследовании в группе возрастных пациенток с ОиВВПО медиана веса новорожденного составила 3531,5 г (2100-4900 г). У пробандов медиана максимального веса детей составила 3737,5 г (2800-5000 г). В группе больных родственников медиана максимального веса детей составила 3600 г (2300-5300г). Различия статистически не достоверны ($p\leq 0,05$).

С возрастом, увеличивающийся дефицит эстрогенов приводит к нарушению кровообращения и микроциркуляции тканей, что, по мнению Радзинского В.Е. с соавт. (2006), усугубляет развитие выпадения половых органов, начавшееся в молодом возрасте. В группе семейных случаев отмечено более раннее начало менопаузы, в сравнении с группой возрастных пациенток ($Z=5,3$, $p=0,0001$). Отмечена прямая корреляционная связь возраста начала менопаузы и возраста впервые возникшей несостоятельности тазового дна: чем раньше наступала менопауза, тем раньше регистрировалась сформированная несостоятельность тазового дна ($R=0,347$, $p=0,045$).

У пациенток с семейными случаями пролапса гениталий были выявлены признаки дисплазии соединительной ткани (ДСТ). По степени выраженности ДСТ по шкале Смольновой Т.Ю. (2009) больные пробанды распределились следующим образом:

- легкая (маловыраженная) степень ДСТ наблюдалась у 9 (25%) женщин – 8 пациенток с опущением стенок влагалища и недержанием мочи, 1 пациентка с неполным выпадением матки;

- средняя (умеренно выраженная) степень ДСТ - у 19 (52,8%): 5 пациенток с неполным выпадением матки, 13 пробандов с полным выпадением матки с/без недержанием мочи и 1 пациентка с ПГЭПГ;

- тяжелая (выраженная) степень ДСТ - у 8 (22,2%) пациенток: две пациентки с рецидивом пролапса гениталий, 3 пациентки с ПГЭПГ и 3 пациентки с полным выпадением матки.

При оценке метаболизма соединительной ткани у пробандов с несостоятельностью тазового дна выявлен достоверно высокий уровень экскреции оксипролина по сравнению с группой возрастных пациенток ($Z=-8,14$, $p=0,0001$), что говорит о морфофункциональных нарушениях в архитектонике соединительной ткани. Также достоверно различие по уровню экскреции оксипролина больных родственников с семейной отягощенностью и возрастных пациенток с ОиВВПО ($Z=-5,03$, $p=0,0001$).

У исследуемых женщин с семейными случаями несостоятельности тазового дна в группе пробандов выявлены достоверно низкие концентрации сывороточного магния в плазме крови (медиана уровня сывороточного магния у пробандов составила 1,9 ммоль/л, у больных родственников – 1,8 ммоль/л). В группе сравнения уровень сывороточного магния составил 2 ммоль/л. При сравнении групп по уровню магния выявлена достоверная разница между пробандами ($Z=4,46$, $p=0,0001$), их больными родственниками ($Z=5,27$, $p=0,0001$) и возрастными больными.

Проведенные исследования показали неоднозначность влияния основных факторов риска в возникновении несостоятельности тазового дна у обследованных женщин. Так, наличие провоцирующих факторов риска развития несостоятельности тазового дна (неоднократные вагинальные роды, акушерский травматизм, вагинальные роды крупным плодом) и декомпенсирующих факторов риска (преклонный возраст и длительность менопаузы) неоднозначно проявляется у пациенток в разных группах и, чаще имеет изолированную значимость в группе

возрастных пациенток. Иницирующие факторы в группе семейных случаев имеют пусковой механизм, провоцируя начало клинической несостоятельности тазового дна на фоне семейной отягощенности. При развитии пролапса у молодых женщин, должен и присутствует искомый наследственный фактор, вызывающий раннюю декомпенсацию тазового дна при наличии или отсутствии других факторов риска. Rinne и Kirkinen обнаружили, что семейные случаи опущения половых органов составляют около 30% у женщин 45 лет и младше, перенесших восстановительные операции по поводу тазового пролапса.

С помощью клинко-генеалогического метода или метода родословных, мы проследили передачу признаков несостоятельности тазового дна и ДСТ в 18 семейных случаях несостоятельности тазового дна. Целенаправленное генеалогическое обследование было основано на стандартизированном опросе о семье больной-пробанда в нескольких поколениях с акцентом на ОиВВПО, признаки ДСТ у родственников в анамнезе.

На рис. 1 представлена схема родословной.

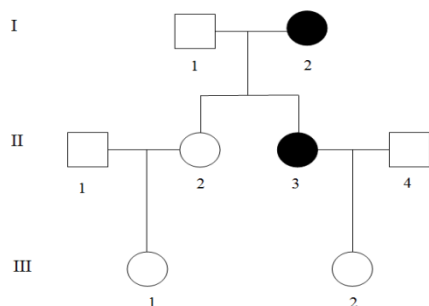


Рис. 1. Родословная клинического случая С., 1938 г.р., диагноз: Рецидив пролапса тазовых органов. Недержание мочи. ДСТ тяжелой степени. Семейный случай пролапса тазовых органов.

I 2 – пробанд С., 1938 г.р.

II 3 – дочь 1969 г.р., опущение стенок влагалища 2 ст, 2 – дочь 1971 г.р., на момент исследования клинически здорова.

III 1, 2 – внучки 1994 и 1995 г.р., у обеих признаки ДСТ: нефроптоз, привычные вывихи суставов

У пробанда, старшей дочери и внучки при молекулярно-генетическом исследовании выявлены аллель *Т и генотип *G*Т полиморфизма гена *COL1A1*, являющиеся рисковыми для возникновения пролапса гениталий.

Проведенная в работе клинко-генеалогическая характеристика 18 семейных случаев несостоятельности тазового дна выявила, что заболевание наследуется по доминантному типу с высокой степенью пенетрантности.

Исследование функционально значимых полиморфных локусов +1245G>Т и 1997G>Т гена *COL1A1* выявило, что аллель 1245*Т и гетерозиготный генотип

1245*G*T, генотипы *G*T и *T*T в сумме, по обоим исследованным локусам являются маркерами риска развития заболевания. Аллель *T оказался рисковым, показатель относительного риска (OR) составил 4,09 (95% CI 1,534-10,88). Генотип *G*G локуса +1245G>T гена COL1A1 оказался маркером пониженного риска развития заболевания.

Среди родственников больных с ПТО генотип *G*T локуса +1245G>T (rs1800012) гена COL1A1 встречается у 12 человек (25,5%), среди них у двоих (16,6%) наблюдаются клинические проявления заболевания, четверо (33,3%) не достигли 20 лет, у 50,1% не обнаружено признаков заболевания. Обнаружена ассоциация гаплотипа *GT с развитием ПТО у женщин из Башкортостана (OR=4,086 (95% CI 1.533-10.882)).

Исследование однонуклеотидных (SNP) полиморфных вариантов 2209G>A (p.Ala698Thr, rs1800255), с.2244T>C (rs1801184), 4561A>G rs8224, инсерционно-делеционного полиморфизма Alu-повторов, VNTR полиморфизма гена COL3A1 у больных с семейными формами пролапса гениталий и в контрольной группе показало, что коллаген 3 типа может играть важную роль в патогенезе заболевания, что дает повод рассматривать пролапсы гениталий в качестве системного заболевания соединительной ткани. Об этом свидетельствуют обнаруженные ассоциации генотипа *A*G локуса 4561A>G, аллеля *D и генотипа *D*D инсерционно-делеционного Alu полиморфизма гена COL3A1 с повышенным риском развития пролапса гениталий с семейной отягощенностью. Наблюдается тенденция повышения частоты генотипа *G*G локуса 2209G>у гена COL3A1 больных по сравнению с группой контроля ($\chi^2=3,021$, $p=0,082$). Гаплотип *TA локусов 4561A>G и с.2244T>C гена COL3A1 играет протективную роль в развитии заболевания.

Генотипы *F*f и *B*b гена VDR3 оказались маркерами повышенного риска развития пролапса органов малого таза (OR=3,44, CI1,457-8,109; $\chi^2=8,31$; $p=0,004$ и OR=2,413, CI1,06-5,489; $\chi^2=4,508$; $p=0,034$, соответственно), для носителей генотипа *a*a риск развития несостоятельности тазового дна понижен (OR=0,173; CI 0,037-0,794; $\chi^2=4,926$; $p=0,013$).

Применение клинико-генеалогического метода для оценки наличия семенных случаев несостоятельности тазового дна не вызывает трудностей у докторов и избавляет пациентов от необходимости прохождения трудоемкого и затратного молекулярно-генетического анализа. Хотя, идентификация пациентов как имеющих факторы риска путем скрининга известного полиморфизма может привести к превентивной стратегии и позволит избежать развития заболевания. Для практикующих врачей важна правильная оценка факторов риска развития несостоятельности тазового дна, особенно наследственный фактор, как наиболее значимый.

С целью формирования групп высокого риска реализации несостоятельности тазового дна и осуществления своевременных и целенаправленных мероприятий по прогнозируемым нарушениям со стороны тазового дна, мы использовали разработанную нами модель раннего выявления и прогнозирования семейных форм несостоятельности тазового дна, которая включает использование клинико-генеалогического метода и способ прогнозирования несостоятельности тазового дна у женщин (Патент РФ N2310849 Способ прогнозирования десценции тазового дна у женщин).

Способ прогнозирования основан на проведении анализа полиморфных локусов Alu и VNTR гена коллагена 3 типа (Col 3 A1 интерстициальный коллаген; формирует крупные фибриллы, находится в связках, сухожилиях, сосудах, коже, строме внутренних органов), Fok I полиморфизма гена ядерного рецептора витамина «D» (VDR, связан со многими многофакторными заболеваниями) с помощью полимеразой цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК. При выявлении генотипов Alu -/- с отсутствием инсерции и VNTR*4*4 гена коллагена 3 типа (Col 3 A1), а также этноспецифических для башкирских и татарских групп населения VDR* F и VDR* F*F гена ядерного рецептора витамина D (VDR) риск развития десценции тазового дна составляет 99,13%.

Вычисление генетического риска возникновения несостоятельности тазового дна при наличие генотипов локуса Alu -/- и VNTR*4*4 гена коллагена 3 типа VDR* F и VDR* F*F гена рецептора витамина «D» проводят на основании расчета

показателя отношения шансов Odds ratio (OR), отражающего относительный риск развития указанной гинекологической патологии по формуле:

$$OR = (a + 0,5) (d + 0,5) / (b + 0,5) (c + 0,5),$$

где a - частота генотипа в выборке больных; b - частота генотипа в контрольной выборке; c - 1-a - сумма частот остальных генотипов в выборке больных; d - 1-b - сумма частот остальных генотипов в контрольной выборке; параметр 0,5 в представленной формуле используют, когда одно из чисел a,b,c,d равняется нулю или оказывается меньше трех. Высокий риск развития несостоятельности тазового дна констатируют при $OR > 1$.

Генотипы локуса Alu -/- и VNTR*4*4 гена коллагена 3 типа, VDR* F и VDR* F*F гена рецептора витамина «D» являются диагностическими генетическими маркерами несостоятельности тазового дна у женщин из Башкортостана и могут применяться для выявления групп лиц с высоким риском развития заболевания, как среди практически здоровых, так и на ранних эффективных профилактических этапах возникновения болезни с целью проведения мероприятий.

Поскольку несостоятельность тазового дна доставляет значительный дискомфорт в социальной и сексуальной жизни молодых женщин, нам видится внедрение рутинной настороженности в плане раннего выявления предрасположенности и первых признаков несостоятельности тазового дна.

При наличии признаков несостоятельности тазового дна и предстоящей хирургической коррекции у пациенток, имеющих в семье случаи пролапса тазовых органов, следует руководствоваться этими данными при выборе хирургической тактики и применять сетчатые протезы, и фиксирующие технологии в то время, как пациенткам старшей возрастной группы, с неотягощенным семейным анамнезом можно ограничиваться общепринятыми видами трансвагинальных операций. В нашей работе всем пациенткам с семейными формами пролапса проведена хирургическая коррекция различных проявлений несостоятельности тазового дна.

Вид хирургического вмешательства выбирался индивидуально для каждой пациентки, учитывая анамнез, данные клинической картины, возраста и степени выраженности ДСТ.

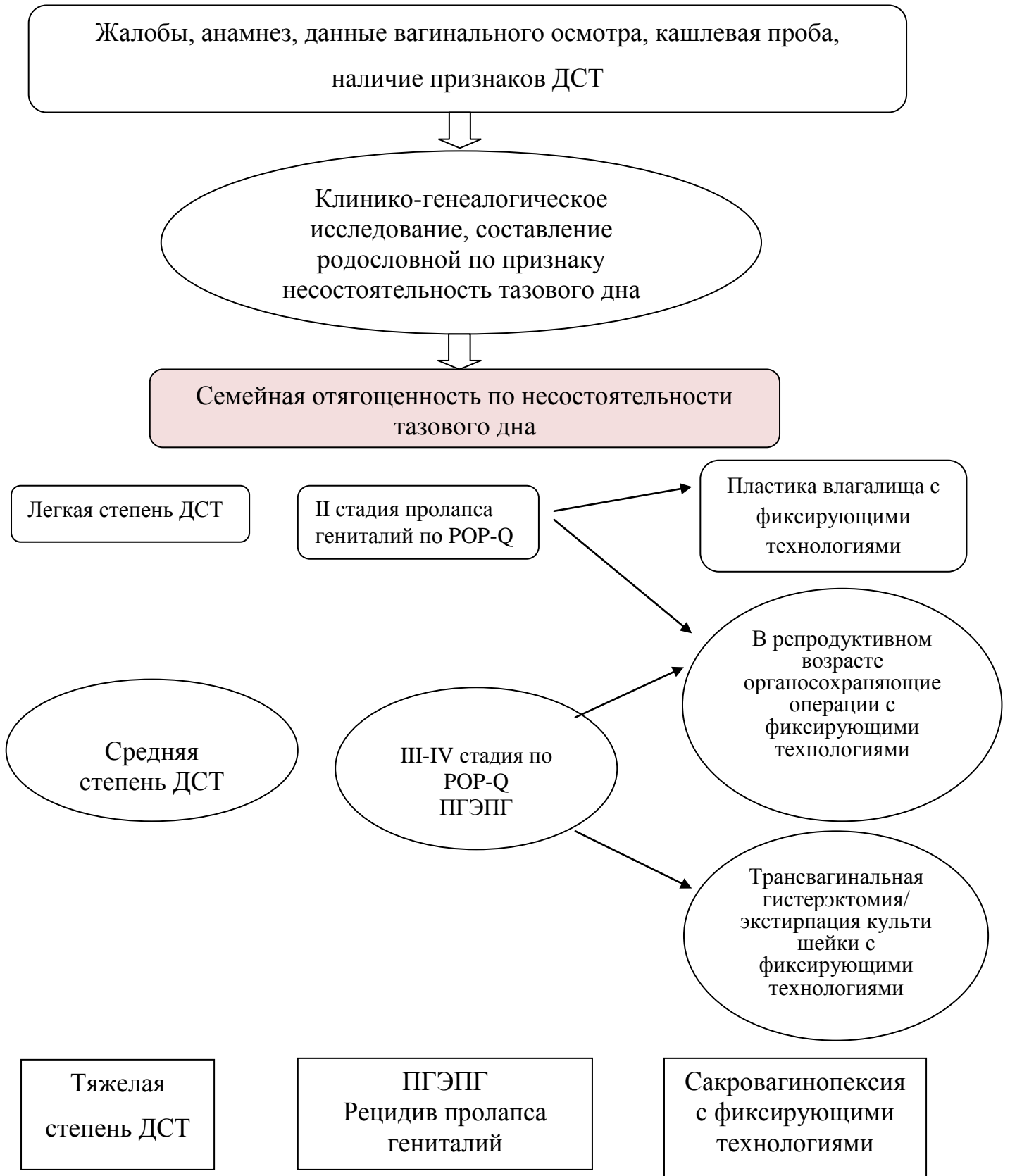


Рис. 2. Схема выбора хирургической тактики у женщин с семейными формами несостоятельности тазового дна.

На основании проведенных исследований нами предложена схема выбора хирургической тактики у женщин с семейной формой несостоятельности тазового дна (рис.2).

Пробандам с легкой степенью ДСТ и опущением стенок влагалища с симптомами недержания мочи произведена пластика влагалища (передняя кольпорафия, реконструкция тазового дна) в сочетании с уретропексией TVT-O в 8 случаях.

Средняя степень ДСТ выявлена у 5 пациенток с неполным выпадением матки, у 13 пробандов с полным выпадением матки с/без недержанием мочи и у 1 пациентки с ПГЭПГ. Для этой группы пациенток нами выбрана влагалищная экстирпация матки с реконструкцией тазового дна, в сочетании с уретропексией TVT-O, сетчатыми протезами (Prolift) и трансвагинальная экстирпация культи шейки матки в сочетании с уретропексией TVT-O. Тяжелая степень ДСТ констатирована у 2 пациенток с рецидивом пролапса гениталий, у 3 пациенток с ПГЭПГ и у 3 пациенток с полным выпадением матки. Этой группе пациенток проведена сакровагинопексия в 5 случаях, 1 из которых в сочетании с трансвагинальной экстирпацией культи шейки матки, 2 в сочетании с уретропексией TVT-O и 3 влагалищных экстирпации матки в сочетании с сетчатыми протезами (Prolift).

При выборе способа коррекции пролапса гениталий у больных родственников пробандов мы также учитывали положительный семейный анамнез по пролапсу гениталий, возраст пациенток, т. к. эта группа пациенток наиболее уязвима по возможности развития рецидивов в связи с наличием семейной отягощенности.

Опущением стенок влагалища и недержанием мочи страдали 6 дочерей от матерей с пролапсом гениталий в анамнезе. Этим дочерям проведена передняя и/или задняя пластика влагалища с реконструкцией тазового дна в сочетании с уретропексией и пролифтом (по 3 случая).

Влагалищная экстирпация матки с/без уретропексией TVT-O проведена 3 и 2 пациенткам с отягощенным семейным анамнезом соответственно.

Пациенткам с полным выпадением матки (2 дочери и 2 сестры), а также 2 дочерям с неполным выпадением матки нами для коррекции и профилактики рецидива

пролапса выбрана трансвагинальная экстирпация матки в сочетании с фиксирующими технологиями, как и в 1 случае ПГЭПГ.

Таким образом, в группе семейных случаев несостоятельности тазового дна для хирургической коррекции в зависимости от степени тяжести пролапса, сочетания его с недержанием мочи, мы отдавали предпочтение сочетанным видам хирургической коррекции. При наличии выраженных форм ДСТ, 3-4 степени пролапса по системе POP-Q, положительного семейного анамнеза и достаточно молодого возраста пациенток, с целью профилактики рецидивов пролапса гениталий, применялись общепринятые хирургические операции в сочетании с дополнительными фиксирующими технологиями.

Среди оперативных вмешательств по поводу несостоятельности тазового дна в возрастной группе отмечено выполнение трансвагинальной экстирпации матки в 51 случае (23 в сочетании с уретропексией TVT-O), пластики влагалища в 11 случаях (5 в сочетании с уретропексией TVT-O), трем пациенткам произведена трансвагинальная экстирпация культи шейки матки. Коррекция пролапса гениталий у лиц пожилого и старческого возраста в объеме пластики влагалища характеризуется наиболее высоким числом рецидивов, именно поэтому мы отдали предпочтение трансвагинальной экстирпации матки.

Вмешательства с применением сетчатых протезов являются операциями выбора для коррекции у пациенток с тяжелыми формами ДСТ и несостоятельности тазового дна, а также у пациенток с рецидивными формами пролапса гениталий. Именно эта группа пациенток чаще всего имеет наследственную предрасположенность и семейную отягощенность, у которой применение сетчатых протезов, по данным отечественных авторов (Щукина Н.А., Буянова С.Н., 2013), пока безальтернативно. Операции с использованием сетчатых протезов в коррекции осложненных форм пролапса являются эффективными, однако могут привести к различным и серьезным осложнениям. Именно поэтому в нашей работе мы с осторожностью подошли к применению сетчатых протезов в группе возрастных пациенток (группа сравнения) без признаков ДСТ, без выраженных форм несостоятельности тазового дна, без

семейной отягощенности и как следствие, без возможного развития рецидива заболевания.

Исходя из результатов исследования, мы считаем, что адекватная оценка значимости факторов риска развития несостоятельности тазового дна, особенно наследственного фактора, семейной отягощенности, должны учитываться при выборе тактики хирургической коррекции.

ВЫВОДЫ

1. Положительный семейный анамнез является важным и независимым фактором риска развития несостоятельности тазового дна. Выявлена неравнозначность различных факторов риска развития несостоятельности тазового дна.

2. Проведенная клинико-генеалогическая характеристика семейных случаев несостоятельности тазового дна выявила, что заболевание наследуется по доминантному типу с высокой степенью пенетрантности.

3. Гены коллагена 1 и 3 типа, рецептора витамина Д являются кандидатными генами, участвующими в патогенезе семейных случаев несостоятельности тазового дна.

4. Предложенная модель раннего выявления и прогнозирования семейных форм несостоятельности тазового дна обосновывает рациональность применения сочетанной хирургической коррекции с использованием сетчатых протезов и фиксирующих технологий у женщин с несостоятельностью тазового дна и семейной отягощенностью.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления семейных форм несостоятельности тазового дна рекомендуется применять клинико-генеалогический метод.

2. С целью формирования групп высокого риска реализации несостоятельности тазового дна и осуществления своевременных и целенаправленных мероприятий по прогнозируемым нарушениям со стороны тазовых органов следует руководствоваться предложенной моделью раннего выявления и прогнозирования семейных форм несостоятельности тазового дна.

3. У пациенток с семейными формами несостоятельности тазового дна рекомендуется проводить сочетанную хирургическую коррекцию с использованием сетчатых протезов и фиксирующих технологий.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Состояние сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у больных пролапсом гениталий / А.Г. Ящук, А.В. Масленников, А.В. Тимершина, А.В. Четвергова // Казанский медицинский журнал. - 2011. - № 1. - С. 53-55.
2. Нафтулович, Р.А. Клинико-генетическое исследование у больных с семейными формами опущения тазового дна / Р.А. Нафтулович, А.Г. Ящук, Р.И. Хусаинова // Российский Вестник Акушера-гинеколога. - 2012. - № 2. - С. 31-36.
3. Нафтулович, Р.А. Особенности семейного анамнеза у пациенток с опущением и выпадением органов малого таза / Р.А. Нафтулович, А.Г. Ящук, Д.Р. Алакаева // Российский Вестник Акушера-гинеколога. - 2013. - № 1. - С. 30-36.
4. Анализ полиморфных вариантов гена рецептора эстрогенов альфа у больных с семейными формами пролапса женских половых органов / Р.А. Нафтулович, Р.И. Хусаинова, А.Г. Ящук, Э.К. Хуснутдинова // Российский Вестник Акушера-гинеколога. - 2013. - № 2. - С. 26-29.
5. Семейные случаи пролапса тазовых органов: причины и описания клинических случаев / Р.А. Нафтулович, А.Г. Ящук, Д.Р. Алакаева, А.В. Мамаева // Российский Вестник Акушера-гинеколога. - 2013. - № 5. - С. 12-15.
6. Приспособление для многоразового использования иглы TVT для хирургического лечения стрессового недержания мочи: пат. № 44932 Рос. Федерация от 24.11.2005 г. / Нафтулович Р.А., Ящук А.Г., Матигуллин Р.М.
7. Средство для фиксации культы влагалища при остеосакрагинопексии: пат. № 44044 Рос. Федерация от 25.11.2004 г. / Нафтулович Р.А., Ящук А.Г., Кульмухаметова Н.Ф., Озерчук А.Ф., Валиуллина Н.З.
8. Способ прогнозирования десценции тазового дна: пат. № 2310849 Рос. Федерация от 20.10.2007 г. / Нафтулович Р.А., Ящук А.Г., Хуснутдинова Э.К., Хусаинова Р.И.

НАФТУЛОВИЧ РАИСА АРКАДЬЕВНА

**ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ
НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ТАЗОВОГО ДНА У ЖЕНЩИН С
СЕМЕЙНОЙ ОТЯГОЩЕННОСТЬЮ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Издательская лицензия № 06788 от 01.11.2001 г.

ООО «Издательство «Здравоохранение Башкортостана»
450000, РБ, г. Уфа, а/я 1293, тел. (347) 250-81-20, тел./факс (347) 250-13-82.

Подписано в печать 07.11.2013

Формат 60x84/16. Гарнитура Times New Roman.

Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе.

Усл. печ. л. 1,4. Уч.изд. л. 1,5.

Тираж 100. Заказ № 785.

