

20. Fernandez E., La Vecchia C., Balducci A., Chatenoud L. et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis // *Br. J. Cancer*. 2001. Vol. 84. N 5. P. 722–727.
21. Gierisch J. M., Coeytaux R. R., Urrutia R. P., Havrilesky L. J. et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2013. Vol. 22. N 11. P. 1931–1943.
22. Johnson N. P., Hummelshoj L.; World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis // *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28. N 6. P. 1552–1568.
23. 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. Vol. 25. N 6. P. 968–976.
24. Maia H. J., Casoy J. Non-contraceptive health benefits of oral contraceptives // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2008. Vol. 13. N 1. P. 17–24.
25. Maia H. Jr., Casoy J., Pimentel K., Correia T. et al. Effect of oral contraceptives on vascular endothelial growth factor, Cox-2 and aromatase expression in the endometrium of uteri affected by myomas and associated pathologies // *Contraception*. 2008. Vol. 78. N 6. P. 479–485.
26. McCormack P. L. Dienogest: a review of its use in the treatment of endometriosis // *Drugs*. 2010. Vol. 70. N 16. P. 2073–2088.
27. McLaughlin J. R., Risch H. A., Lubinski J., Moller P.; Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study // *Lancet Oncol.* 2007. Vol. 8. N 1. P. 26–34.
28. Meresman G. F., Augé L., Barañao R. I., Lombardi E. et al. Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis // *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 77. N 6. P. 1141–1147.
29. Mita S., Shimizu Y., Sato A., Notsu T. et al. Dienogest inhibits nerve growth factor expression induced by tumor necrosis factor- α or interleukin-1 β // *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 101. N 2. P. 595–601.
30. Miyashita M., Koga K., Takamura M., Izumi G. et al. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis // *Gynecol. Endocrinol.* 2014. Vol. 30. N 9. P. 644–648.
31. Pearce C. L., Templeman C., Rossing M. A., Lee A. et al.; Ovarian Cancer Association Consortium. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13. N 4. P. 385–394.
32. Sayasneh A., Tsivos D., Crawford R. Endometriosis and ovarian cancer: a systematic review // *ISRN Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 2011. ID 140310.
33. Schindler A. E. Hormonal contraceptives and endometriosis/adenomyosis // *Gynecol. Endocrinol.* 2010. Vol. 26. N 12. P. 851–854.
34. Siskind V., Green A., Bain C., Purdie D. Beyond ovulation: oral contraceptives and epithelial ovarian cancer // *Epidemiology*. 2000. Vol. 11. N 2. P. 106–110.
35. Wiegratz I., Hommel H. H., Zimmermann T., Kuhl H. Attitude of German women and gynecologists towards long-cycle treatment with oral contraceptives // *Contraception*. 2004. Vol. 69. N 1. P. 37–42.
36. Zito G., Luppi S., Giolo E., Martinelli M. et al. Medical treatments for endometriosis-associated pelvic pain // *Biomed. Res. Int.* 2014. Vol. 2014. ID 191967. ■

Библиографическая ссылка:

Унаниян А. Л., Аракелов С. Э., Гуриев Т. Д. Аденомиоз и комбинированная гормональная контрацепция: непростые отношения // *Доктор.Ру. Гинекология*. 2015. № 11 (112). С. 29–32.

Влияние полиморфизмов генов коллагена III типа и рецептора эстрогена альфа на исход хирургической коррекции генитального пролапса

Е. С. Ли¹, Л. М. Каппушева^{2,3}, К. Ю. Караева²

¹ Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва

³ Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы

Цель исследования: оценить значимость полиморфизмов генов коллагена III типа (COL3A1) и рецептора эстрогена альфа (ESR1) для исходов хирургической коррекции генитального пролапса (ГП).

Дизайн: проспективное наблюдательное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 58 пациенток в возрасте 35–75 лет, прооперированных по поводу ГП 2–4-й стадии. У 19 из 58 оперированных использовали сетчатые импланты. Оценивали связь эффективности лечения и встречаемости полиморфизмов генов COL3A1 и ESR1. Материалом для молекулярно-генетических исследований служил биоптат задней стенки влагалища, полученный в ходе оперативного вмешательства.

Результаты. У 47 (81,1%) из 58 пациенток после реконструктивно-пластических операций была отмечена анатомическая состоятельность тазового дна. У 11 (18,9%) женщин после операций возникли различные варианты ГП (у 8 — рецидив, у 3 — новые варианты ГП, которые не были выявлены ранее). У одной больной ГП появился после установки импланта. У 3 женщин развился рецидив апикального пролапса. У пациенток с ГП полиморфный генотип COL3A1 имел место в 53,4% наблюдений, ESR1 — в 67,2%.

Каппушева Лаура Магомедовна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ № 31 ДЗМ». 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42. E-mail: laura60@mail.ru

(Окончание на с. 33.)

При всех рецидивных формах ГП обнаружены полиморфные генотипы COL3A1 и ESR1 в различных комбинациях; при этом у 63,6% участниц, в том числе у 3 женщин с рецидивом наиболее тяжелой (апикальной) формы ГП, зафиксировано одновременное присутствие полиморфизмов двух исследованных генов. У 88,9% пациенток с ургентным, у 37,5% со стрессовым, у 66,7% с постоянным недержанием мочи и при всех случаях смешанного нарушения мочеиспускания с преобладанием ургентного и стрессового компонентов были выявлены полиморфные генотипы COL3A1 и ESR1.

Заключение. Можно полагать, что одновременное присутствие полиморфизмов генов COL3A1 и ESR1 является дополнительным фактором риска развития более тяжелых рецидивных форм ГП, в частности апикальной формы.

Ключевые слова: генитальный пролапс, рецидив, полиморфизмы генов, недержание мочи.

Polymorphisms in Collagen Type III Gene and Estrogen Receptor Alpha Gene: Impact on Outcomes of Surgical Correction of Genital Prolapse

E. S. Li¹, L. M. Kappusheva^{2,3}, K. Yu. Karaeva²

¹ Lomonosov Moscow State University

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³ City Clinical Hospital No. 31, Moscow Department of Healthcare

Study Objective: To assess the prognostic value of polymorphisms in the collagen type III gene (COL3A1) and the estrogen receptor alpha (ESR1) gene in the outcomes of surgical correction of genital prolapse (GP).

Study Design: This was a prospective, observational study.

Materials and Methods: We examined 58 patients, aged 35 to 75, who had undergone surgery for stage 2-4 GP. In 19 of the 58 patients, surgery was performed using mesh implants. The study assessed the relationship between the effectiveness of treatment and the frequency of polymorphisms in the COL3A1 and ESR1 genes. Molecular genetic testing was done on intraoperative biopsy samples taken from the posterior wall of patients' vagina.

Study Results: In 47 (81.1%) of the 58 patients, plastic and reconstructive surgery helped restore the normal anatomy of the pelvic floor. After surgery, different types of GP were detected in 11 (18.9%) women (relapsed prolapse in 8 women, and new types of GP, which had not been present before, in 3 women). One woman developed GP after a mesh implant had been put in. Three women had a relapse of apical prolapse. In women with GP, COL3A1 and ESR1 polymorphisms were found in 53.4% and 67.2% of cases, respectively.

All forms of GP that relapsed after surgery were associated with different combinations of polymorphisms in the COL3A1 and ESR1 genes. Overall, 63.5% of patients had polymorphisms in both studied genes. These included the 3 women who had a relapse of the most severe form of GP — apical prolapse. Polymorphisms in the COL3A1 and ESR1 genes were detected in 88.9% of patients with urge incontinence, in 37.5% of patients with stress incontinence, in 66.7% of patients with constant incontinence, and in all women who had mixed incontinence, with urge or stress incontinence being predominant components.

Conclusion: These results suggest that co-existence of polymorphisms in the COL3A1 and ESR1 genes is an additional risk factor for more severe forms of GP, including apical prolapsis.

Keywords: genital prolapse, relapse, gene polymorphisms, urinary incontinence.

Генитальный пролапс (ГП) представляет собой не только медицинскую, но и серьезную социально-экономическую и психологическую проблему, существенно снижает качество жизни женщины. Важно отметить, что одна треть пациенток с ГП — женщины до 30 лет [12, 32]. Проблема опущения и выпадения внутренних половых органов обусловлена не только тенденцией к увеличению распространенности и тяжести данной нозологии, но и стабильно большей частотой рецидивов после практически всех видов хирургического лечения ГП (2,3–8,8%) [1, 3, 10]. В России среди всех гинекологических заболеваний выпадения органов малого таза, нуждающиеся в хирургической коррекции, составляют 28–38,9% [1, 10]. В 6–43% случаев после гистерэктомии по поводу различных заболеваний возникает выпадение купола влагалища [2, 10, 19, 31].

Рецидивы после операции проявляются анатомо-функциональными расстройствами — вновь или впервые проявляющимся ГП и/или нарушением функции соседних органов, возникновением эрозии стенок влагалища после установки сетчатых имплантов. У 85,5% пациенток с пролапсом развиваются функциональные расстройства смежных органов:

недержание мочи (70,1%), нарушение дефекации (36,5%), диспареуния (53,3%) [14].

Рецидивные формы ГП обусловлены не только погрешностями в выполнении оперативного вмешательства, ожирением, хронически повышенным внутрибрюшным давлением, но и наличием генерализованной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) и гипострогией [2–4, 10, 12, 17]. Под ДСТ подразумевают генетически детерминированную аномалию структуры межклеточного матрикса, обусловленную уменьшением содержания отдельных видов коллагена или нарушением их соотношения, проявляющуюся снижением прочности соединительной ткани [4, 7, 12, 17]. Высокая частота рецидивов при использовании различных методов оперативного лечения ГП стала основанием для использования синтетических имплантов, но и они, по данным литературы, могут приводить к возникновению рецидивов и образованию эрозий стенок влагалища [6, 9, 16, 24, 30].

Некоторые авторы считают, что значимой причиной рецидивов после оперативного вмешательства является ДСТ, которая ассоциируется с генами коллагена III типа (COL3A1) и рецептора эстрогена альфа (ESR1). По мнению исследо-

Караева Кристина Юрьевна — к. м. н., докторант кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии медико-биологического факультета и кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: wallon76@mail.ru

Ли Евгения Сергеевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины ГБОУ ВПО «МГУ им. М. В. Ломоносова». 119192, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 31, корп. 5. E-mail: nuvola2003@mail.ru
(Окончание. Начало см. на с. 32.)

вателей, полиморфизм гена COL3A1 может влиять на прочность и растяжимость коллагеновых волокон и тем самым изменять качество соединительной ткани [12, 22, 28, 29]. Полиморфизм гена ESR1 способен нарушать экспрессию стероидных гормонов, приводя к аномальной сборке коллагена [21, 34]. Анализ литературных данных позволил выявить наиболее перспективные полиморфизмы с точки зрения их ассоциации с ГП — полиморфные локусы rs1800255 в гене COL3A1 и rs2228480 в гене ESR1 [21, 23, 28, 29].

В литературных источниках на сегодняшний день нет исследований по сопоставлению полиморфизмов генов COL3A1 и ESR1 у женщин с наличием рецидивных форм ГП и их влияния на отдаленные результаты оперативного лечения. Это стало основанием для проведения настоящего исследования.

Цель работы: оценить значимость полиморфизмов генов COL3A1 и ESR1 для исходов хирургической коррекции ГП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в 2010–2011 гг. на базе Центра планирования семьи и репродукции г. Москвы (главный врач — к. м. н. О. А. Латышкевич) и на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова (заведующая кафедрой — академик РАН, профессор Г. М. Савельева). Обследовали 58 пациенток в возрасте от 35 до 75 лет, поступивших для выполнения различных реконструктивно-пластических операций по поводу ГП 2–4-й стадии. Исследуемая группа была сформирована методом сплошной тематической выборки. Е. С. Ли лично курировала всех участниц исследования.

Для определения состояния тазового дна использовали Международную классификацию количественной оценки пролапса тазовых органов (Pelvic Organ Prolapse Quantification) [20].

Критерием включения служили 2-я и более стадии ГП. Критерии исключения: наличие тяжелой соматической и/или эндокринной патологии, онкологические заболевания, беременность. Никто из включенных в исследование не получал заместительную гормональную терапию. Все пациентки подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Средний возраст участниц составил 58,9 года. При этом 5,2% были в возрасте 35–39 лет, 10,3% — в возрасте 40–49 лет. Подавляющее большинство оперированных по поводу ГП были в возрасте 50 лет и старше (84,5%).

Из 58 участниц исследования 49 (84,5%) впервые подверглись хирургической коррекции тазового дна, 9 (15,5%) были оперированы по поводу рецидива ГП. При детальном анализе группы женщин с рецидивными формами пролапса выявлено, что одной пациентке ранее была выполнена манчестерская операция, одной — кольповагинопексия по методике Prolift anterior et posterior без удаления матки, остальным семи — надвлагалищная ампутация матки с последующим укреплением связочного аппарата различными способами: кольпоперинеолеваторопластика ($n = 2$), сакровагинопексия ($n = 3$), лигатурная цервикосуспензия ($n = 1$), вентрофиксация культи шейки матки ($n = 1$).

Одна из пациенток с рецидивной формой пролапса ранее перенесла три операции по устранению ГП: дважды кольпоперинеолеваторопластику, рецидивы после которой наступили соответственно через 13 лет и 3 года, и сакровагинопексию с одновременной надвлагалищной ампута-

цией матки, после которой рецидив цистоцеле произошел спустя год.

У 5 из 9 женщин с рецидивными формами ГП были признаки апикального пролапса. Сроки наступления его рецидива составили от 1 года до 15 лет: у 3 женщин рецидивы наступили спустя 11–15 лет, у двух — через 1–3 года.

При обследовании пациенток с признаками ГП обращали внимание на нарушение функции соседних органов. Для оценки типа недержания мочи использовали классификацию, разработанную комитетом стандартов Международного общества по удержанию мочи (International Continence Society). Среди оперированных нами женщин у 33 (56,9%) имели место различные типы нарушения мочеиспускания: стрессовое недержание мочи — у 8 (24,2%), ургентное — у 9 (27,3%), смешанное — у 4 (12,1%), постоянное — у 3 (9,1%), затрудненное мочеиспускание — у 9 (27,3%).

Сексуально активными были 26 из 58 (44,8%) пациенток. В их числе на нарушения сексуальной функции, связанные с ГП, указали 17 (65,4%) женщин.

Известно, что ГП является частным проявлением ДСТ. В нашем исследовании сочетание ГП и малых форм недифференцированной ДСТ было выявлено у 25,9% обследованных.

Выбор вида операции определялся возрастом пациентки, стадией и типом ГП, характером сопутствовавшей гинекологической патологии, наличием или отсутствием половой жизни. Распределение обследованных по стадиям ГП и видам выполненных операций представлено в таблице 1.

Из данных таблицы 1 видно, что у 67,2% участниц реконструктивно-пластические операции выполняли с помощью собственных тканей. Синтетические импланты были использованы у 32,8% пациенток. Экстраперитонеальная кольповагинопексия 14 (73,7%) пациенткам была выполнена по методике Prolift anterior, posterior, total и 5 (26,3%) — по методике Elevate apical anterior, posterior.

У 25,9% женщин операции по устранению ГП не сопровождались удалением матки.

Всем 9 пациенткам с рецидивными формами ГП были выполнены хирургические вмешательства вагинальным доступом: фиксация и укрепление фасциальных структур и связочного аппарата собственными тканями — у 4, с использованием синтетических имплантов — у 5.

Слингвые операции по поводу стрессового недержания мочи с использованием петлевой методики TVT(0) в сочетании с операцией на тазовом дне по устранению ГП были произведены у 10,3% пациенток исследуемой группы.

В ходе хирургического вмешательства для проведения молекулярно-генетических исследований брали биоптат задней стенки влагалища. Выделение и очистку ДНК из биоптата задней стенки влагалища осуществляли с помощью коммерческого набора реактивов «ДНК/РНК» (НПФ «Литех», Россия). ПЦР, рестрикцию и визуализацию фрагментов ДНК проводили согласно стандартной методике [13] с использованием специфических праймеров (НПФ «Литех», Россия), трансиллюминатора ECX-F20.M и видеосистемы (Vilber Lourmat, Франция).

С целью определения значимости исследуемых однонуклеотидных полиморфизмов rs1800255 гена COL3A1 и rs2228480 гена ESR1 в патогенезе ГП был проведен статистический анализ частот встречаемости аллелей дикого и мутантного типа по генам COL3A1 и ESR1 у обследованных пациенток. Критерий χ^2 с одной степенью свободы применяли для анализа частот встречаемости аллелей: (G) — аллель

дикого типа полиморфизмов rs1800255, rs2228480, (A) — мутантный аллель полиморфизмов rs1800255, rs2228480. Однонуклеотидные полиморфизмы rs1800255 гена COL3A1 и rs2228480 гена ESR1 представляют собой замену гуанина (G) на аденин (A). Для определения частоты встречаемости генотипов: GG — гомозигота по аллелю дикого типа, GA — гетерозиготный вариант полиморфизма, AA — гомозигота по мутантному аллелю (A) — использовали критерий χ^2 с двумя степенями свободы.

Статистическую обработку проводили при помощи программного обеспечения GraphPad Prism. Распределение частот генотипов всех полиморфных локусов в исследуемых группах соответствовало распределению Харди — Вайнберга. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования интраоперационные осложнения не были зарегистрированы. В послеоперационном периоде у одной (1,7%) из 58 пациенток зафиксирован инфильтрат купола влагалища после влагалищной экстирпации матки с кольпоперинеолеваторопластикой. Проведена эффективная противовоспалительная терапия. При подобных операциях существует риск возникновения воспалительных процессов, так как создаются предпосылки для развития послеоперационных осложнений [16].

Нами проведено контрольное обследование пациенток через 2–2,5 года после выполненных операций. Данные представлены на рисунке 1.

У 47 (81,0%) из 58 пациенток отмечена анатомическая состоятельность тазового дна. Как видно из данных, представленных на рисунке 1, у 11 (19,0%) женщин при динамическом наблюдении выявлены различные варианты ГП, при этом рецидив заболевания у ранее оперированных наступил в 8 (13,8%) случаях, варианты ГП, которых не было ранее, возникли у 3 (5,2%) пациенток.

Рецидив цистоцеле наступил у 3 (7,3%) из 41 больной, имевшей до операции цистоцеле; у двух обследованных за время наблюдения анатомические признаки цистоцеле (2–3-й степени) появились впервые. Рецидив ректоцеле наблюдали у одной пациентки из 33 (3,0%), еще у одной появились признаки ректоцеле, которого не было ранее. Рецидив энтероцеле возник у одной больной. Рецидивы апикального ГП (купола влагалища, матки) спустя 2 года после операций

выявлены у 3 (8,1%) из 37 женщин, у которых он был до операции.

У 9 из 11 пациенток с рецидивом и прогрессированием ГП в нашем исследовании были выполнены реконструктивно-пластические операции с помощью собственных тканей. При детальном анализе отдаленных результатов выявлено, что рецидив заболевания наступил у 7 (17,9%) из 39 женщин, у которых операции были произведены с использованием собственных тканей, у остальных 2 (5,1%) пациенток зафиксировано появление анатомических дефектов, которые не определялись при первом вмешательстве.

Среди оперированных с использованием сетчатых имплантов (n = 19) рецидив ГП возник у одной (5,3%) больной в виде цистоцеле после *Prolift anterior et posterior* и у одной пациентки отмечено ректоцеле *de novo* после устранения дефекта только передней стенки влагалища (*Prolift anterior*). У 15,8% женщин после операции с использованием синтетических материалов развилась эрозия стенок влагалища. По данным отечественной литературы, число рецидивов после пластических операций с использованием собственных тканей составляет 7,1–43%, с применением сетчатых протезов — 4,7–29% в сроки наблюдения до 3 лет [4, 8, 15, 18]. По сведениям зарубежных авторов, эти цифры составляют 17,2–36,2% после

Рис. 1. Варианты генитального пролапса у женщин исследованной группы до и после реконструктивно-пластических операций (n = 58), n (%)

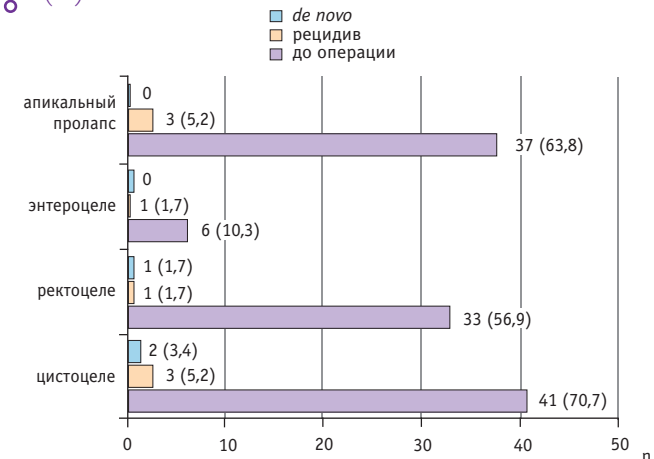


Таблица 1

Стадии генитального пролапса и виды операций у обследованных пациенток

Вид операции	Стадии генитального пролапса (Pelvic Organ Prolapse Quantification)						Всего	
	2-я		3-я		4-я			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Влагалищная экстирпация, передняя кольпоррафия, кольпоперинеолеваторопластика	0	0	19	32,8	11	18,9	30	51,7
Экстраперитонеальная кольповагинопексия с использованием сетчатых имплантов:	3	5,2	3	5,2	0	0	19	32,8
	0	0	6	10,3	7	12,1		
Передняя кольпоррафия, кольпоперинеолеваторопластика	3	5,2	0	0	0	0	3	5,2
Манчестерская операция	6	10,3	0	0	0	0	6	10,3
Итого	12	20,7	28	48,3	18	31,0	58	100,0

операций с применением собственных тканей и 3,5–12,8% при использовании синтетических имплантов [25, 33].

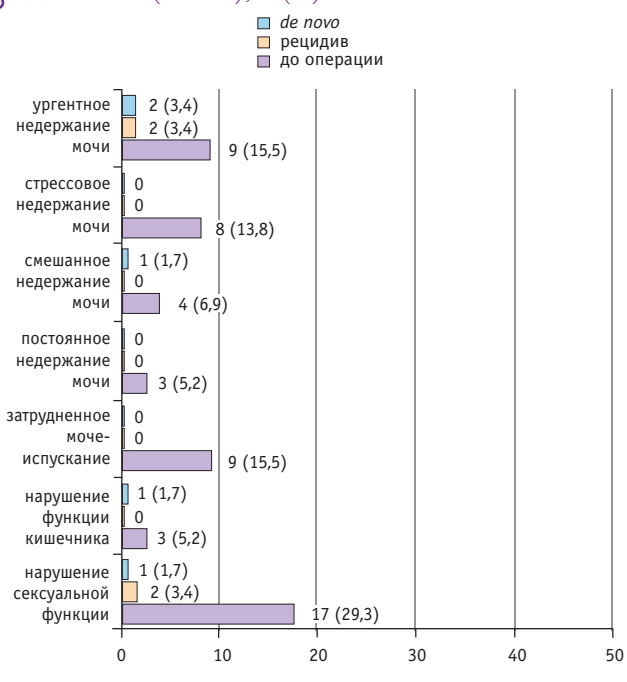
Результаты нашего исследования выявили возникновение рецидива ГП у 17,9% пациенток после реконструктивно-пластических операций с использованием собственных тканей и у 5,3% после вмешательств с применением сетчатых имплантов. Более подробный анализ видов рецидива опущения тазовых структур показал, что рецидив апикального пролапса развился у пациенток, оперированных с использованием собственных тканей.

Оперативное лечение у 81,0% женщин было эффективным. У 19,0% участниц нашего исследования функциональное состояние не улучшилось: у 3,4% пациенток это было связано с рецидивом апикального пролапса, у 8,6% — с недержанием мочи, у 1 (1,7%) пациентки появились признаки констипации, у 3 из 26 (11,5%) — нарушения половой функции. Одна участница, несмотря на рецидив апикального пролапса, не отмечала ухудшение качества жизни и жалоб не предъявляла. Данные представлены на рисунке 2.

Дизирию до операции наблюдали у 33 (56,9%) из 58 пациенток: у 24 (41,4%) — недержание мочи различного генеза, у 9 (15,5%) — затрудненное мочеиспускание. После оперативного устранения ГП у 31 из этих 33 женщин жалобы исчезли. После хирургического устранения стрессового недержания мочи мочеиспускание восстанавливалось в течение первых двух суток. Послеоперационных осложнений после уретропексии в нашем исследовании не выявлено.

У 2 (3,4%) пациенток сохранились явления ургентного недержания мочи, у 3 (5,2%) появились симптомы недержания мочи: у 2 женщин — ургентного, у одной — смешанного типа (сочетание ургентного и стрессового компонентов). Эти пациентки перенесли влагалищную экстирпацию матки с последующей кольпорафией (n = 2), кольповагинопексию с использованием сетчатых имплантов (n = 1). Полученные данные не противоречат результатам исследований, проведенных ранее другими авторами [22, 26, 36–38].

Рис. 2. Клинические проявления симптомов, сопутствующих генитальному пролапсу, в динамике (n = 58), n (%)



У всех 3 (5,2%) пациенток с жалобами на затрудненную дефекацию и констипацию до операции после оперативного лечения наступило клиническое улучшение. У одной (1,7%) больной из 58 выявлены впервые возникшие затруднения акта дефекации после влагалищной экстирпации матки с последующей передней и задней кольпорафией.

Анализируя влияние оперативного вмешательства на половую жизнь, мы отметили, что после операций с использованием сетчатых имплантов появляется риск развития эрозий стенок влагалища, вызванных наличием инородного материала (3,8–11,9%), что приводит к ухудшению качества жизни пациенток вследствие диспареунии (9,0–17,3%). Это подтверждают некоторые авторы [5, 10, 27]. В нашем исследовании эрозия стенок влагалища возникла у 3 (15,8%) из 19 женщин, диспареуния ввиду наличия данного дефекта — у 2 (10,5%) пациенток.

У 17 обследованных пациенток до операции имели место сексуальные нарушения, связанные с ГП. После экстраперитонеальной кольповагинопексии с использованием сетчатых имплантов 3 женщины отметили ухудшение половой функции, у 2 из 3 пациенток оно было связано с формированием эрозии стенок влагалища.

В ходе статистического анализа частот встречаемости аллелей и полиморфизмов генов COL3A1 (rs1800255) и ESR1 (rs 2228480) установлено, что 53,4% пациенток — носительницы полиморфного генотипа COL3A1, частота встречаемости полиморфизма гена рецептора ESR1 составила 67,2%.

При анализе частот встречаемости полиморфизмов генов COL3A1 и ESR1 у 15 пациенток с косвенными признаками ДСТ обнаружено, что полиморфный генотип ESR1 имел место в 9 (60,0%) наблюдениях, полиморфный генотип COL3A1 — у 2 (13,3%) женщин. Сочетание полиморфизмов генов COL3A1 и ESR1 выявлено у 2 (13,3%) пациенток. Среди женщин без ДСТ полиморфизмы исследованных генов были обнаружены в 52% наблюдений.

Нами проведено сопоставление отдаленных результатов операций и полиморфизмов генов COL3A1 и ESR1. Данные представлены в таблице 2, откуда видно, что у 63,6% пациенток при рецидивных формах ГП после выполненных операций выявлено наличие одновременно полиморфных генотипов COL3A1 и ESR1. У всех женщин с апикальной формой ГП после операции обнаружено сочетание полиморфизмов исследуемых генов. У участниц нашего исследования полиморфный генотип ESR1 выявлен в 27,3%, COL3A1 — в 9,1% случаев. Наличие полиморфных генотипов COL3A1 и ESR1 у женщин без рецидивов ГП описано нами ранее [11].

Мы провели сопоставление вышеописанных типов недержания мочи с наличием полиморфных генотипов COL3A1 и ESR1 (табл. 3).

Согласно данным таблицы 3, ургентное недержание мочи до операции было у 9 пациенток, из них у 8 выявлено наличие полиморфных генотипов COL3A1 и ESR1: GA-генотип COL3A1 — у 1, ESR1 — у 3, сочетание COL3A1 и ESR1 — у 4. Смешанный тип недержания мочи с наличием стрессового и ургентного компонентов установлен у 3 женщин, у 2 из них одновременно присутствовали генотипы GA в генах COL3A1 и ESR1. У пациентки с недержанием мочи по смешанному типу, развившимся после операции, установлено одновременное наличие полиморфных генотипов COL3A1 и ESR1.

Нами впервые проведено исследование по обнаружению генетических детерминант как факторов риска развития рецидивов ГП. Работ по изучению полиморфизмов вышеуказанных генов у пациенток с рецидивными формами опущения тазовых

Таблица 2

Характер осложнений у оперированных пациенток и частота встречаемости полиморфных генотипов

Полиморфные генотипы (GA, AA)	Рецидивы генитального пролапса										Всего	
	апикальный пролапс				опущение стенок влагалища							
	выпадение купола влагалища		после манчестерской операции		цистоцеле 2–3-й степени		ректоцеле 2-й степени		энтероцеле			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ген коллагена III типа + ген рецептора эстрогена альфа	2	18,2	1	9,1	3	27,3	1	9,1	0	0	7	63,6
Ген коллагена III типа	0	0	0	0	1	9,1	0	0	0	0	1	9,1
Ген рецептора эстрогена альфа	0	0	0	0	1	9,1	1	9,1	1	9,1	3	27,3
Итого	2	18,2	1	9,1	5	45,4	2	18,2	1	9,1	11	100,0

Таблица 3

Характер недержания мочи до операции с учетом полиморфных генотипов

Тип недержания мочи	Полиморфный генотип (GA, AA)			Итого (% от числа женщин с определенным типом недержания мочи)
	коллаген III типа	рецептор эстрогена альфа	коллаген III типа + рецептор эстрогена альфа	
Стрессовое (n = 8)	0	2	1	3 (37,5)
Ургентное (n = 9)	1	3	4	8 (88,9)
Постоянное (n = 3)	0	1	1	2 (66,7)
Смешанное:				
• стрессовое + ургентное (n = 3)	1	0	2	3 (100,0)
• стрессовое + постоянное (n = 1)	0	0	0	0
Итого (% от 24)	2 (8,3)	6 (25,0)	8 (33,3)	16 (66,7)

структур в литературе на сегодняшний день нет. Отсутствуют и данные по изучению полиморфизмов COL3A1 у женщин с недержанием мочи при ГП. Имеются сведения о низкой экспрессии гена COL3A1 у пациенток с недержанием мочи на фоне ГП [35]. J. N. Corni и соавт. (2011) не выявили взаимосвязи полиморфизма гена ESR1 с недержанием мочи всех типов [23].

Обобщая вышесказанное, можно предположить, что генотип GA полиморфизмов rs1800255 в гене COL3A1 и rs2228480 в гене ESR1 может являться дополнительным фактором риска, а также выступать в качестве одного из предикторов развития рецидивных форм апикального ГП и ургентного недержания мочи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результатом реконструктивно-пластических операций с точки зрения анатомических изменений может быть как развитие рецидивов тех проявлений пролапса, которые были опера-

тивно устранены ранее, так и прогрессирование заболевания в виде появления новых симптомов.


У пациенток с рецидивными формами генитального пролапса (ГП) и при ургентном недержании мочи наблюдаются полиморфные генотипы коллагена III типа и рецептора эстрогена альфа и их сочетание. Можно полагать, что одновременное присутствие полиморфизмов этих генов является дополнительным фактором риска развития более тяжелых рецидивных форм ГП, в частности апикальной формы. Выявление данных полиморфизмов может быть использовано в качестве прогностического теста для выделения группы риска рецидивов ГП.

Использование генетических маркеров для прогноза развития рецидивных форм ГП и возникновения недержания мочи после операции с целью определения алгоритма ведения пациенток является перспективным направлением научного поиска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамьян Л. В., Смольнова Т. Ю., Банин В. В. Роль «тканевого фенотипа» в развитии гинекологических заболеваний // Пробл. репродукции. 2007. № 4. С. 6–11.
 2. Айламазян Э. К., Беженарь В. Ф., Цуладзе Л. К., Цыпурдеева А. А. и др. Возможности реконструктивно-пластических операций на тазовом дне с использованием системы Prolift // Журн. аку-

шерства и женских болезней. 2007. Т. 57. Спецвыпуск: Новые технологии в акушерстве и гинекологии: тезисы докладов 3-й междунар. конференции. С. 189–190.
 3. Буянова С. Н., Савельев С. В., Петрова В. Д., Шойбонов Б. Ж. и др. Роль дисплазии соединительной ткани в патогенезе пролапса гениталий и недержания мочи // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2005. № 5. С. 15–18.

4. Гаспарян С. А., Афанасова Е. П., Стариченко Л. В. Роль дисплазии соединительной ткани в патогенезе пролапса гениталий // Журн. акушерства и женских болезней. 2009. № 4. С. 37–41.
5. Гвоздев М. Ю., Тупикина Н. В., Касян Г. Р., Пушкарь Д. Ю. Отдаленные результаты экстраперитонеальной вагинопексии (операции Prolift): проспективное исследование // Эндоскоп. хирургия. 2012. № 5. С. 8–18.
6. Глухов Е. Ю., Плотко Е. Э., Мамин Э. Л., Хаятин В. Н. Опыт применения синтетических материалов в хирургии генитального пролапса и стрессового недержания мочи // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2008. Спецвыпуск. С. 14–15.
7. Довгалев Р. В., Бенюк В. А., Никонюк Т. Р. Факторы риска в прогнозировании и диагностике пролапса гениталий // Таврический медико-биологический вестн. 2012. Т. 15. № 2. С. 88–92.
8. Долгих Т. А. Эффективность хирургического лечения пролапса тазовых органов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 13 с.
9. Коршунов М. Ю., Сазыкина Е. И. Имплантируемые материалы в реконструктивной хирургии // Акушерство и гинекология. 2007. № 4. С. 15–19.
10. Краснополский В. И., Попов А. А., Абрамян К. Н., Пушкарь В. Ю. и др. Осложнения экстраперитонеальной кольпопексии с применением сетчатых протезов: результаты многоцентрового исследования // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2010. № 6. С. 53–57.
11. Ли Е. С., Бехбудова Л. Х., Караева К. Ю., Карева Е. Н. и др. Полиморфизм генов коллагена 3-го типа и рецептора эстрогена-альфа у женщин с пролапсом гениталий // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014. Т. 13. № 4. URL: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2014/tom-13-nomer-4/25115> (дата обращения — 15.09.2015).
12. Мамаева А. В. Клиническое прогнозирование и возможности профилактики постгистерэктомического пролапса гениталий: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2007. 22 с.
13. Новые ферменты для новых технологий. Протоколы. URL: <http://russia.sibenzyme.com/service/protocols> (дата обращения — 15.09.2015).
14. Попов А. А. Современные аспекты диагностики, классификации и хирургического лечения опущения и выпадения женских половых органов: Дис. ... докт. мед. наук. М., 2001. 178 с.
15. Радзинский В. Е., Дурандин Ю. М., Гагаев Ч. Г., Токтар Л. Р. и др. Перинеология: болезни женской промежности в акушерско-гинекологических, сексологических, урологических, проктологических аспектах. М.: МИА, 2009. 336 с.
16. Радзинский В. Е., Петрова В. Д., Хамошина М. Б., Салимова Л. Я. и др. Оптимизация заживления раны после пластических хирургических операций // Акушерство и гинекология. 2011. № 4. С. 89–94.
17. Смольнова Т. Ю. Клинико-патогенетические аспекты опущения и выпадения внутренних половых органов и патологии структур тазового комплекса у женщин при дисплазии соединительной ткани. Тактика ведения: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2009. 57 с.
18. Чечнева М. А. Рациональная концепция комплексного обследования женщин с синдромом тазовой десценции и мочевой инконтиненцией: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2011. 49 с.
19. Ashton-Miller J. A., De Lancey J. O. L. Functional anatomy of the female pelvic floor // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2007. Vol. 1101. P. 266–296.
20. Bump R. C., Mattiasson A., Vø K., Brubaker L. P. et al. The standartization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction // Am. J. Obstet. Gynecol. 1996. Vol. 175. N 1. P. 10–17.
21. Chen H. Y., Chung Y. W., Lin W. Y., Wang J. C. et al. Collagen type 3 alpha 1 polymorphism and risk of pelvic organ prolapse // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2008. Vol. 103. N 1. P. 55–58.
22. Chen J., Zhu L., Lang J. H., Shi H. H. et al. Prospective study on total pelvic reconstruction surgery with Proxima in the treatment of pelvic organ prolapsestage III // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2012. Vol. 47. N 9. P. 664–668.
23. Cornu J. N., Merlet B., Cussenot O., Cancel-Tassin G. et al. Genetic susceptibility to urinary incontinence: implication of polymorphisms of androgen and oestrogen pathways // World J. Urol. 2011. Vol. 29. N 2. P. 239–242.
24. George A., Mattingly M., Woodman P., Hale D. Recurrence of prolapse after transvaginal mesh excision // Female Pelvic Med. Reconstr. Surg. 2013. Vol. 19. N 4. P. 202–205.
25. Hu C. D., Chen Y. S., Yi X. F., Ding J. X. et al. Comparison outcomes of three surgical procedures in treatment of severe pelvic organ prolapse and analysis of risk factors for genital prolapse recurrence // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2011. Vol. 46. N 2. P. 94–100.
26. Humalajärvi N., Aukee P., Kairaluoma M. V., Stach-Lempinen B. et al. Quality of life and pelvic floor dysfunction symptoms after hysterectomy with or without pelvic organ prolapse // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2014. Vol. 182. P. 16–21.
27. Jacquelin B., Cosson M. Complications of vaginal mesh: our experience // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. 2009. Vol. 20. N 8. P. 893–896.
28. Jeon M. J., Chung S. M., Choi J. R., Jung H. J. et al. The relationship between COL3A1 exon 31 polymorphism and pelvic organ prolapse // J. Urol. 2009. Vol. 181. N 3. P. 1213–1216.
29. Kluivers K. B., Dijkstra J. R., Hendriks J. C., Lince S. L. et al. COL3A1 2209G > A is a predictor of pelvic organ prolapse // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. 2009. Vol. 20. N 9. P. 1113–1118.
30. Maher C., Feiner B., Baessler K., Schmid C. Surgical management of pelvic organ prolapse in women // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 30. N 4. P. 1004–1014.
31. Martins K. de F., de Jármy-DiBella Z. I., da Fonseca A. M., Castro R. A. et al. Evaluation of demographic, clinical characteristics, and genetic polymorphism as risk factors for pelvic organ prolapse in Brazilian women // NeuroUrol. Urodyn. 2011. Vol. 30. N 7. P. 1325–1328.
32. Mathlouthi N., Ben Ayed B., Dhoubi M., Chaabene K. et al. Genital prolapse in young women: a study of risk factors // Tunis Med. 2011. Vol. 89. N 7. P. 627–631.
33. Nacheva A., Kovachev S., Markov V., Spasov P. et al. Richters sacrospinous ligament fixation and its place in current gynecology // Akush. Ginekol. (Sofia). 2014. Vol. 53. N 2. P. 21–24.
34. Soldano S., Montagna P., Brizzolara R., Sulli A. et al. Effects of estrogens on extracellular matrix synthesis in cultures of human normal and scleroderma skin fibroblasts // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2010. Vol. 1193. P. 25–29.
35. Song Y., Hong X., Yu Y., Lin Y. Changes of collagen type III and decorin in paraurethral connective tissue from women with stress urinary incontinence and prolapse // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. 2007. Vol. 18. N 12. P. 1459–1463.
36. Sun Z. J., Zhu L., Lang J. H., Hua K. Q. et al. Prospective multi-center study in “Xiehe” pelvic floor reconstruction surgery for severe pelvic organ prolapse // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2011. Vol. 46. N 8. P. 564–569.
37. Tsai C. P., Hung M. J., Shen P. S., Chen G. D. et al. Factors that affect early recurrence after prolapse repair by a nonanchored vaginal mesh procedure // Taiwan J. Obstet. Gynecol. 2014. Vol. 53. N 3. P. 337–342.
38. Wang F. M., He C. N., Song Y. F. Prospective study of transobturator mesh kit (Prolift™) in pelvic reconstructive surgery with vaginal hysterectomy after 3 years follow-up // Arch. Gynecol. Obstet. 2013. Vol. 288. N 2. P. 355–359. 

Библиографическая ссылка:

Ли Е. С., Каппушева Л. М., Караева К. Ю. Влияние полиморфизмов генов коллагена III типа и рецептора эстрогена альфа на исход хирургической коррекции генитального пролапса // Доктор.Ру. Гинекология. 2015. № 11 (112). С. 32–38.