

АПОКИНА АННА НИКОЛАЕВНА

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ
КОРРЕКЦИИ ПРОЛАПСА ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ**

14.01.01 - Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

МОСКВА
2012

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»

Научный руководитель –

доктор медицинских наук, профессор кафедры
акушерства и гинекологии с курсом перинатологии
ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»

Г.Ф. Тотчиев

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой акушерства и
гинекологии № 1 ГБОУ ВПО Первый
МГМУ им. И.М. Сеченова

А.И. Ищенко

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАЕН, заслуженный врач РФ,
заведующий кафедрой женских
болезней и репродуктивного здоровья
ИУВ НМХЦ им.Н.И. Пирогова

Е.Ф. Кира

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздравсоцразвития России

Защита диссертации состоится «___»_____2012 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д.212.203.01 в ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» (117333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 6).

С диссертационной работой можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

Автореферат разослан «___»_____2012 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

И.М. Ордянец

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Пролапс тазовых органов (ПТО) является наиболее частым проявлением несостоятельности тазового дна (НТД) у женщин [Айламазян Э.К. и др., 2007; Drutz H. et al., 2006; Jelovsek J.E. et al., 2007; Twiss C. et al., 2008]. В последние годы наблюдается «омоложение» и появление осложненных и рецидивирующих форм этого заболевания [Пушкарь Д.Ю., 2006; Радзинский В.Е., 2009].

Частота ПТО среди женского населения может достигать 31-76%. В России пролапс гениталий наблюдается у 15-30% женщин, а у женщин старше 50 лет частота пролапса возрастает до 50-60%. Удельный вес ПТО среди гинекологических болезней в России составляет 28-39% [Радзинский В.Е. с соавт., 2009].

Основным и наиболее эффективным методом лечения ПТО является хирургический, хотя частота рецидивов заболевания и составляет от 33 до 60 % [Краснопольский В.И., 2007; Радзинский В.Е. и др., 2009; Беженарь В.Ф. и др., 2009; Carey M. et al., 2008; Maher C. et al., 2009].

Оперативная гинекология располагает множеством хирургических операций для реконструкции тазового дна (ТД) при генитальном пролапсе (или с применением аутоотканей, синтетических материалов), но ни одна из них не является "золотым стандартом", обеспечивающим максимальный эффект лечения. Так, рецидивы при кольпоперинеолеваторопластики достигают 7,1% [Долгих Т.А., 2008], а рецидивы при использовании синтетических материалов в реконструкции ТД варьируют от 5,2 до 8,3 % [Салимова Л.Я., 2012]. Существует мнение, что расширение объема оперативного вмешательства за счет использования синтетических материалов, основанное на результатах генетического исследования, анализа данных анамнеза и клинических исследований представляется реальным путем снижения риска развития рецидива пролапса гениталий [Тотчиев Г.Ф., 2006].

Факторы риска ПТО, такие как возраст, роды, гистерэктомия, различные экстрагенитальные болезни, приводящие к хроническому повышению внутрибрюшного давления (ожирение, хронический кашель, хронические расстройства функции кишечника и др.), рассматриваются как условия лишь для развития заболевания, то есть могут оказывать влияние на формирование грыжевых ворот. Но когда грыжевые ворота – НТД – уже сформированы, на риск рецидива ПТО после его хирургического лечения могут влиять совсем другие факторы. Иными словами, поиск факторов риска пролапса гениталий не влияет на выбор оптимального метода хирургического лечения.

Именно поэтому, в настоящее время нет четких критериев для выбора оптимального метода оперативного лечения ПТО. Правильный выбор лечебной тактики, а следовательно, и получение наиболее эффективных результатов определяется не столько факторами риска развития пролапса гениталий, сколько риском его рецидивирования. Здесь могут играть роль сопутствующая экстрагенитальная патология, продолжительность ПТО, паритет и акушерские травмы промежности, длительность постменопаузы, объем оперативного лечения, интраоперационные осложнения и т.д., а также эндогенные генетические детерминанты).

Проблема разработки критериев эффективности оперативного лечения ПТО определяет актуальность настоящего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: повысить эффективность хирургического лечения ПТО на основании прогнозирования его исходов.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Выявить факторы риска рецидивов ПТО.
2. Изучить характер полиморфизма генов *LAMC1* rs10911193 (C/T), *MMP2* rs243865 (C/T), *MMP9* rs17576 (A/G) и *MYBPC2* rs3810276 (G>A) и выявить гены – кандидаты неэффективности хирургического лечения ПТО.
3. Определить эффективность оперативного лечения ПТО.
4. Разработать алгоритм выбора оперативной тактики в соответствии со стратегией риска рецидива ПТО.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного исследования расширены представления об основных звеньях патогенеза рецидива пролапса гениталий.

Впервые изучены особенности аллельного полиморфизма генов *LAMC1* rs10911193 (C/T), *MMP2* rs243865 (C/T), *MMP9* rs17576 (A/G) и *MYBPC2* rs3810276 (G>A) у женщин с пролапсом гениталий, а также проанализирована ассоциация аллельных вариантов изученных генов с риском развития рецидива ПТО.

Впервые доказана возможность использования диагностического теста на определение носительства аллелей генов – компонентов экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани *LAMC1* rs10911193 (C/T), *MMP2* rs243865 (C/T), *MMP9* rs17576 (A/G) и *MYBPC2* rs3810276 (G>A) в качестве информативного прогностического маркера развития рецидива ПТО.

На основании полученных клинико-анамнестических и генетических исследований дано научное обоснование возможности прогнозирования риска рецидива ПТО.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

На основании полученных результатов были выявлены наиболее значимые акушерско-гинекологические и соматические факторы риска рецидива ПТО у женщин, позволяющие определить индивидуальную модель развития заболевания, а также оценить исходное состояние поддерживающих структур органов малого таза и ТД пациентки.

Разработаны и внедрены в практику рекомендуемые объемы оперативного вмешательства для коррекции НТД при различных сочетаниях факторов риска рецидива ПТО.

Внедрение результатов в практику

Результаты научных исследований внедрены в практику работы гинекологических отделений ГКБ № 64 и ГКБ № 12 г. Москвы.

ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ:

1. Анамнестическими факторами, ассоциированными с риском рецидивирования ПТО, являются: хроническое повышение внутрибрюшного давления, акушерская травма промежности в анамнезе, длительность пролапса гениталий более 10 лет, рецидивирующие вагиниты, цервициты и дисбиозы влагалища.

2. Клиническими факторами риска рецидивирования пролапса гениталий являются: нарушенный биоценоз влагалища перед оперативным вмешательством, сочетанные формы ПТО.

3. Риск развития рецидива пролапса гениталий увеличивают: рецессивный генотип GG гена *MYBP2*, доминантный генотип CC гена *LAMC1* и наличие аллеля Т (СТ, ТТ) гена *MMP2*. Выявление указанных генетических особенностей требует расширения объема оперативного вмешательства для коррекции ПТО.

4. Эффективность методик хирургической коррекции ПТО следует оценивать с точки зрения восстановления, как анатомии, так и других функций ТД. Наилучшие анатомические результаты дают сочетание методик и применение сетчатых имплантатов, но последние ассоциируются с большим числом жалоб и снижением качества жизни.

Апробация работы

Работа выполнена в 2007 – 2011 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии (заведующий кафедрой д.м.н., проф. В.Е. Радзинский) Российского университета дружбы народов – в гинекологическом отделении ГКБ № 64 (гл. врач д.м.н. А.А. Крапивин, зав. отд. к.м.н. В.И. Димитрова). Молекулярно–генетический анализ проводился на базе Инновационного центра медицинских нанобиотехнологий ГУ НИИ физико-химической медицины МЗ РФ (директор, академик РАМН В.И.Сергиенко).

Основные положения работы доложены на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН. Результаты исследований по теме диссертации были представлены на национальном

конгрессе «Пластическая хирургия» в 2011 г., опубликованы в 6 печатных работах (статьи, тезисы), в том числе в 3 работы в журналах, рецензируемых ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 173 страницах машинописного текста, содержит 19 рисунков, 45 таблиц, 4 приложения. Состоит из введения, обзора литературы, глав по материалам и методам исследования, клинической характеристики исследуемого контингента, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, приложений и указателя литературы, содержащего 151 источник: 62 на русском и 89 на других языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Контингент, материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач в исследование были включены 103 женщины репродуктивного, пре- и постменопаузального возраста, находившихся на стационарном лечении в гинекологическом отделении городской клинической больницы № 64 г. Москвы гл. врач д.м.н. А.А. Крапивин, зав. отд. к.м.н. В.И. Димитрова) в период с 2002 по 2009 год.

Критерием включения на I этапе исследования являлось наличие в анамнезе оперативного лечения по поводу НТД и ПТО. Критерием исключения была гистерэктомия в анамнезе или показания к ней (гиперпластические процессы эндометрия, миома матки и т.д.), а также заместительная гормональная терапия.

На II этапе проводился контрольный осмотр исследуемых женщин. В зависимости от результатов проведенного хирургического лечения ПТО было сформировано 3 группы пациенток:

I – эффективного оперативного лечения (нет жалоб, хорошее состояние ТД), далее – ЭФФЕКТИВНАЯ – 38 (36,9%);

II – функционально неэффективного, но анатомически эффективного оперативного лечения (сохранение дооперационных или появление новых

жалоб при удовлетворительном состоянии ТД), далее – УСЛОВНО ЭФФЕКТИВНАЯ – 46 (44,7%);

III – анатомически неэффективного оперативного лечения, независимо от наличия жалоб (явления НТД вне зависимости от наличия или отсутствия жалоб), далее – РЕЦИДИВ – 19 (18,4%).

Анализ историй болезни производили с помощью специально разработанной статистической карты. У всех пациенток подробно изучались анамнез жизни, включая перенесенные соматические и гинекологические заболевания, особенности менструальной и репродуктивной функции. Устанавливалась длительность существования пролапса гениталий до операции, наследственная предрасположенность к его возникновению. Проводился анализ жалоб, с которыми пациентка поступала в стационар, выяснялись ранее проведенные консервативные и оперативные мероприятия. Уделялось внимание изучению лабораторных данных (клинический анализ крови, мочи, степень чистоты влагалища). Из дополнительных методов исследования обращали внимание на УЗИ органов малого таза.

Анализу подвергали вид анестезии, длительность и объем оперативного вмешательства, интраоперационную кровопотерю, шовный материал, наличие и характер интраоперационных осложнений. Также изучали особенности течения раннего послеоперационного периода, возможные его осложнения, число дней нахождения в условиях стационара.

Спустя 1–7 лет после оперативного лечения ПТО пациентки были приглашены на контрольный осмотр для оценки эффективности проведенного лечения. Учитывая уже проведенное ретроспективное изучение историй болезней, дополняли анамнез выяснением факта хирургических операций на половых органах после хирургической коррекции ПТО. Для исследования эффективности проведенного оперативного лечения ПТО подсчитывалось время, прошедшее с момента операции, и временной диапазон между операциями (если возникал рецидив).

Клинические методы исследования состояли из физикального осмотра по органам и системам и анализа гинекологического статуса. Специальное гинекологическое исследование в отдалённом послеоперационном периоде включало пальпаторную оценку состояния промежности [Л.Р. Токтар, 2005], выявление возможной НТД и осложняющих её дистопии тазовых органов, диспареунии, расстройств мочеиспускания и дефекации. Диагностику заболеваний шейки матки проводили на основании данных осмотра с помощью зеркал, расширенной кольпоскопии и, по показаниям, цитологического исследования эндо- и экзоцервикса. Всем пациенткам проводили бактериоскопическое исследование влагалищного содержимого. Для выявления нарушения мочеиспускания проводились функциональные пробы: кашлевая проба, стоп-тест, проба Бонне и проба с натуживанием. Уродинамические исследования проводили пациенткам с нарушениями мочеиспускания после консультации уролога и исключения инфекционно-воспалительных заболеваний нижних мочевыводящих путей. Дополнительно выполнялось ультразвуковое исследование органов малого таза.

Анализ генетического полиморфизма генов *LAMC1* rs10911193 (C/T), *MMP2* rs243865 (C/T), *MMP9* rs17576 (A/G) и *MYBPC2* rs3810276 (G>A) выполнен методом полимеразной цепной реакции на базе Инновационного центра медицинских нанобиотехнологий ГУ НИИ физико-химической медицины МЗ РФ (директор - академик РАМН Сергиенко В.И.) (47 исследований, что составило 45,6% от когорты).

Статистическую обработку полученных результатов производили с использованием программы STATISTICA® for Windows, Release 7.0 компании StatSoft®Inc., США (2007) и программы «Microsoft Excel», версия XP (2003) фирмы «Microsoft». Относительный риск рецидива ПТО (OR) и доверительный интервал (ДИ) рассчитан с помощью сервисного калькулятора, доступного по адресу <http://vassarstats.net>.

Результаты исследования

Достоверным отличием группы с рецидивом ПТО в сравнении со всеми остальными группами оказались более старший возраст, длительность постменопаузального периода, высокая частота родового травматизма, длительность и степень тяжести ПТО.

Средний возраст обследованных женщин составил $57,2 \pm 14,2$ лет. Пациентки с эффективным результатом оперативного лечения были моложе ($55,4 \pm 12,4$ лет) женщин из группы с рецидивом ПТО ($60,5 \pm 15,6$ лет) ($p < 0,05$).

Среди сопутствующих экстрагенитальных заболеваний наиболее часто встречались болезни сердечно-сосудистой системы (64,1%) и ожирение (68,9%). При этом нарушение жирового обмена чаще отмечалось у женщин с эффективным результатом оперативного лечения, а заболевания сердечно-сосудистой системы в группе с рецидивом. У каждой второй из обследуемых женщин отмечалось заболевание пищеварительной системы с достоверным преобладанием их во II группе (OR=2,3; ДИ 1,0-4,9), из них хроническая констипация была у 3 (6,5%) пациенток этой группы.

Вопреки ожиданиям, достоверно не различались по группам и осложняли анамнез не более пятой части изученного контингента хронические заболевания мочевыделительной 21 (20,4%) и дыхательной систем 15 (14,6%), опорно-двигательного аппарата 15 (14,6%), а также варикозное расширение вен нижних конечностей 19 (18,5%) и грыжи различной локализации 6 (5,8%).

Анализ трудовой деятельности выявил преобладание женщин, занимавшихся в течение жизни тяжелым физическим трудом в группе с рецидивом – 42,1% (OR=5,4; ДИ 1,8-16,6). Это, в свою очередь, свидетельствует о роли повышения внутрибрюшного давления в прогрессировании заболевания, но никак не в манифестации.

При изучении особенностей менструальной функции обследованных женщин, нами не было выявлено никаких взаимосвязей с рецидивом ПТО или функциональной неэффективностью проведенной операции. А вот средний возраст наступления менопаузы в группе с рецидивом ПТО оказался

достоверно ниже ($48,0 \pm 1,54$ лет), чем в других группах - $49,0 \pm 0,74$ лет в I и $50,5 \pm 0,64$ лет во II группе ($p < 0,05$). Продолжительность постменопаузы в III группе - $13,9 \pm 3,09$ лет - превышала этот показатель у пациенток без рецидива ПТО - $8,6 \pm 1,49$ лет в I группе и $10,1 \pm 1,78$ лет во II второй ($p < 0,05$).

При оценке акушерского статуса установлено, что у всех 103 (100%) женщин в анамнезе отмечались беременности и у 102 (99,1%) – роды ($p > 0,05$). Только у 1 (0,9%) представительницы I группы отсутствовали роды, единственная беременность у которой закончилась абортom. Соотношение беременности/роды во всех группах в среднем составило 3:1. Среднее количество беременностей в группах достоверно не различалось ($p > 0,05$). Однако среднее количество родов было выше у пациенток с рецидивом ПТО ($2,1 \pm 0,7$) – 84,2% женщин рожали 2 и более раз (OR=4; ДИ 1,1-14,7).

Исследование особенностей течения родов у пациенток выявило высокую частоту родового травматизма: хотя бы в одних родах травмы промежности встречались у 82 (79,6%) обследованных и первые роды оказывались наиболее травматичными. В группе с рецидивом ПТО частота сочетанных перинеальных травм, когда в нескольких родах встречались и рассечение, и разрыв промежности составила 12 (63,2%) (OR=3,8; ДИ 1,4-10,8), что превышает показатели I и II группы вдвое (12 (31,6%) и 14 (30,4%) соответственно). То есть, для оценки состояния тканей тазового дна имеют значение не столько сами роды или их количество, сколько степень их травматичности, а также повторные роды через промежность, прежде претерпевшую акушерскую травму.

Анализ гинекологической заболеваемости наших пациенток показал, что среднее число нозологических форм на одну пациентку достоверно не различалось. Структура гинекологической заболеваемости была представлена преимущественно рецидивирующими вагинитами и рецидивирующими дисбиотическими состояниями влагалища 59 (78,9%), болезнями шейки матки 33 (32,0%).

Изучение состояния влагалищного биотопа накануне операции показало преобладание нормобиоценоза 27 (71%) в I группе. Число пациенток с бактериальным вагинозом увеличивалось по мере ухудшения результатов хирургического лечения ПТО – от 11 (28,9%) в I группе – до 13 (68,4%) в III группе (OR=5,2, ДИ 1,6-17,2; $p>0,05$). Несмотря на предоперационную санацию влагалища перед поступлением в стационар для хирургического лечения вагинальным доступом, у двух женщин (4,4%) II группы был диагностирован вагинит. Эти наблюдения позволяют сделать вывод о влиянии влагалищного биотопа на эффективность операции, направленной на лечение ПТО.

В процессе сбора анамнеза была изучена информация о времени появления первых признаков пролапса гениталий и длительности заболевания. Возраст манифестации ПТО в когорте составил 37-56 лет, в среднем $49,9\pm14,6$ лет. Анализ возраста возникновения первых признаков ПТО и периода жизни женщин выявил, что 25 (66,7%) женщин I группы впервые отметили наличие пролапса гениталий в пери- и постменопаузальном возрасте ($p<0,05$), а 9 (47,4%) пациенток с рецидивом (III группа) указали на появление первых признаков дистопии тазовых органов в репродуктивном периоде жизни (OR=0,9; ДИ 0,3-2,4). Средняя продолжительность ПТО у женщин с рецидивом была достоверно больше $9,3\pm6,8$ лет (OR=1,4; ДИ 0,4-5,6; $p<0,05$).

На момент госпитализации для планового хирургического лечения ПТО у 94 (91,7%) женщин были выявлены жалобы, связанные с состоянием тазового дна: чувство дискомфорта 48 (46,6%) и ощущение инородного тела в области промежности 46 (44,7%), нарушение функции мочеиспускания (учащенное мочеиспускание – 31 (30,1%) и недержание мочи – 45 (43,7%)), а так же сексуальные расстройства у 28 (27,2%) женщин.

Наиболее распространенной формой ПТО оказалось опущение стенок влагалища – 90 (87,4%), у каждой второй обследованной женщины было выявлено цистоцеле – 54 (52,4%). Более тяжелые формы пролапса гениталий, такие как опущение матки различной степени, у пациенток I группы встречались гораздо реже – 5 (13,1%), по сравнению с женщинами из II и III

групп (11 (23,9%) и 5 (26,3%) соответственно). Среди наиболее частых диагнозов у женщин с рецидивом ПТО был «ректоцеле» - 8 (42,1%) (OR=3,4; ДИ 1,15-9,74). В целом распространенность всех видов диагнозов в группах закономерно увеличивалась по мере ухудшения результатов их оперативного лечения.

При анализе объема оперативного вмешательства оказалось, что у большинства женщин – 77 (74,4%), оперативное вмешательство дополнялось кольпоперинеолеваторопластикой. Эта хирургическая тактика оказалась оправданной. Так, число рецидивов, возникавших при применении операции Нейгебауэра–Лефора, значительно (втрое) уменьшалось при сочетанной с ней перинеолеваторопластикой (с 15,7% до 5,3% от общего количества операций). В группах без рецидива ПТО применение этих методик достоверно не отличалось. Операция Нейгебауэра–Лефора в классическом исполнении проведена 4 женщинам из I группы и 5 – из II группы, что составило соответственно (10,5% и 10,9% общего количества операций). Дополненная перинеолеваторопластикой срединная кольпоррафия выполнена 1 (2,6%) женщине из III группы и 4 (8,7%) – из II группы ($p>0,05$).

Наибольшее число рецидивов оказалось при сочетании передней кольпоррафии и перинеолеваторопластики 12 (11,7%) из всего произведенных 41 (39,8%) вмешательства этой методикой, но это было обусловлено не только очевидной тактической ошибкой хирурга в ряде случаев, но и статистически большим числом этих операций в общей выборке.

Анатомически наиболее эффективной вполне ожидаемо оказалась операция с применением сетчатых имплантов. При этом все без исключения женщины, прооперированные этой методикой, вошли во II группу – 6 (13,1% от группы и 5,8% от общего количества операций).

Таким образом, можно предположить, что при выборе оптимального метода лечения ПТО не всегда правильно оценивается степень

несостоятельности тазового дна и не всегда учитываются факторы, ухудшающие прогноз отдаленного послеоперационного периода.

Сроки послеоперационного наблюдения в среднем составили $26,3 \pm 1,6$ месяцев (2 года и 2 месяца), более 2/3 пациенток – 81 (78,6%) были осмотрены в период от года до 3-х лет после операции. В I и II группах больше половины женщин контрольно осмотрены в сроке до 2-х лет. В III группе пациенток, осмотренных в сроке до 2-х и после 3-х лет от перенесенного оперативного лечения оказалось приблизительно поровну. Наиболее рано были осмотрены женщины, входившие во II группу ($p < 0,05$), а самый продолжительный период между операцией и контрольным осмотром оказался в III группе и составил $33,7 \pm 4,9$ месяцев.

Эффективность проведенного хирургического лечения пролапса гениталий определяли на основании динамики жалоб, результатов влагалищного и ректального исследования с повторной оценкой состояния тазового дна, состояние биоценоза влагалища, данных уродинамического исследования, определяли тип отношения к болезни. Рецидивами считали клинически выявленные НТД, опущение стенок влагалища или матки.

Учитывая тот факт, что в послеоперационном периоде в группе с эффективным исходом оперативного лечения ПТО жалоб не было, анализу подверглись две другие группы – II и III. В этих группах мы сравнили характер жалоб, связанных с состоянием ТД, на момент госпитализации в дооперационном периоде с жалобами при контрольном осмотре.

При опросе у 46 (100%) обследованных женщин из II группы (критерий включения) и у 8 (42,1%) - из III были жалобы, связанные с состоянием тазового дна. Качественно новые жалобы возникли у 14 (13,4%) пациенток из II и у 5 (4,9%) – из III группы ($p < 0,05$). Они представлены в основном чувством дискомфорта (в условно-эффективной группе – у 30 (65,2%) и у 2 (10,5%) пациенток с рецидивом ПТО), нарушениями функции мочеиспускания (у 14 (30,4%) и 8 (42,1%) женщин соответственно), ощущением инородного тела во

влагалище (3 (6,5%) против 2 (10,5%)) и сексуальными расстройствами (7 (15,2%) и 1 (5,3%) в соответствующих группах).

Следует отметить, что больше половины женщин II группы, несмотря на отсутствие анатомических дефектов, предъявляли жалобы на дискомфорт в области промежности при физических нагрузках (при поднятии тяжестей, при смене положения тела, при напряжении и в положении сидя) ($p < 0,05$). Вторая по популярности жалоба была на недержание мочи при напряжении. При этом только у одной женщины жалоба на недержание мочи возникла впервые после операции (функциональные пробы были отрицательные). Каждая третья женщина – 13 (28,3%) – из II группы указывала на тянущие боли внизу живота, при контрольном осмотре каких-либо анатомических нарушений со стороны тазового дна и гинекологических заболеваний не было выявлено. Сексуальные расстройства, ощущение инородного тела во влагалище и констипация выявлены у четверти пациенток из II группы. Из них впервые указывала на диспареунию лишь одна женщина (она перенесла установку сетчатого имплантата и при контрольном осмотре через 30 мес. у нее была выявлена эрозия стенок влагалища). Еще одна пациентка после срединной кольпоррафии, сочетанной с леваторопластикой, предъявляла жалобу на констипацию, возникшую после операции.

Анализ жалоб III группы выявил жалобы «de novo» у 5 (26,3%) пациенток. У двух – эпизоды недержания мочи при напряжении ($p < 0,05$), подтвердившиеся во время контрольного осмотра. Эти пациентки направлены к урологу с целью дообследования и лечения. Нарушение функции нижних отделов мочевыводящих путей чаще всего было связано с недооценкой этого состояния до операции. Одна пациентка указала на дискомфорт в области промежности, еще одна - на ощущение инородного тела в области промежности. Одна из пациенток жаловалась на затруднения при дефекации, начавшиеся после операции на ТД.

Неприятные ощущения в области промежности были связаны либо с наличием грубого рубца, либо с наличием эрозии стенки влагалища после

установки сетчатого имплантата. Жалобы на сексуальные расстройства, вероятно, связаны с возрастом обследуемых женщин и соответственно снижением сексуальной активности.

На появление жалоб тех пациенток, у которых результат хирургического лечения ПТО оказался без анатомических, но с функциональными дефектами, мог влиять тип отношения к болезни (психологическое отношение женщины к своему заболеванию). Анализ эффективности проведенного оперативного лечения показал, что у большинства обследованных женщин – 64 (62,1%) было заблокировано адекватное отношение к своему соматическому состоянию, наблюдались психические дезадаптации, связанные с внутриличностными либо межличностными направлениями реагирования на болезнь (использовался личностный опросник бехтеревского института – ЛОБИ). При этом только у 39 (37,9 %) пациенток из общей выборки не было нарушений психической и социальной адаптации, преимущественно это были представительницы I и II групп.

В результате исследования мы выявили, что в I и III группах преобладал I тип личностного реагирования на болезнь, без выраженных нарушений психической и социальной адаптации. Интересно, что так реагировала на болезнь лишь каждая пятая женщина из II группы ($p \leq 0,05$).

Дезадаптация, как в моноформах (интра- или интерпсихическая направленность реагирования на болезнь), так и в смешанной форме (совместное интра- и интерпсихическое реагирование на болезнь) чаще встречалась во II группе ($p < 0,05$). При этом интерпсихический тип отношения к болезни, то есть, когда собственные эмоционально-аффективные реакции влияют на социальную адаптацию, доминировали над интрапсихическим, то есть, когда нарушается самовосприятие и восприятие себя в болезни.

Интересно, что среди женщин I и III групп разные формы личностного реагирования на болезнь были абсолютно идентичны.

С целью поиска генов-кандидатов, связанных с неэффективностью хирургического лечения ПТО у 47 (45,6%) пациенток мы изучили

однонуклеотидный полиморфизм некоторых генов, отвечающих за межклеточные взаимодействия (ламинин, *LAMC1* rs10911193 (C/T)), ферментацию процесса восстановления коллагеновых структур после повреждения (желатиназа А, *MMP2* rs243865 (C/T) и желатиназа В, *MMP9* rs17576 (A/G)) и структурную полноценность мышечной ткани (миозин, *MYBPC2* rs3810276 (G>A)).

Проследили взаимосвязь генотипа пациенток с эффективностью оперативного лечения (табл.1).

Ген *LAMC1* C/T кодирует ламинин – основной неспецифический гликопротеид базальных мембран и внеклеточного матрикса. Ранее уже в этой связи был изучен гликопротеид GP IIIa [Атоян М.Р., 2005; Макаева З.З., 2005; Долгих Т.А., 2008; Радзинский В.Е. и др., 2010]. Распределение аллелей гена *LAMC1* C/T во II и III группах статистически не отличалось от популяционных значений для европейского населения, пациентки I группы имели отличный от популяции генотип. Частота доминантного генотипа CC в I группе была почти в 2 раза меньше, чем в популяции, а генотипа CT – почти в 2 раза больше. Во II и III группах генотип CC, напротив, встречался чаще (OR=1,7; ДИ 0,3-9,5).

Анализ генотипа по ламинину подтвердил ранее обнаруженные тенденции кодирования белков интегринов: у пациенток с пролапсом гениталий мутантный аллель отвечает за более тесную, прочную связь между клетками, а значит, задерживает развитие пролапса, ускоряет заживление послеоперационной раны и улучшает результаты оперативного лечения.

Ген *MYBPC2* (G>A) определяет качество миозина. Распределение его генотипов не отличалось от популяционных значений (пролапс гениталий не относится к миопатиям). Однако, у пациенток с рецидивом ПТО рецессивные гомозиготы (GG) встречались в 2 раза чаще (OR= 3,75; ДИ 0,8-18,3), чем в популяции, а гетерозиготы (AG) – в 4 раза реже.

Эти, полученные впервые в перинеологии, результаты требуют более углубленного изучения. Возможно, гомозиготное кодирование миозина ускоряет процесс декомпенсации мышечной ткани, а значит, ухудшает прогноз оперативного лечения ПТО как грыжи ТД.

Таблица 1

Генотипы женщин с ПТО, n(%)

Группа	n	LAMC1 (ламинин)			MMP2 (желатиназа А)			MMP9 (желатиназа В)			MYBPC2 (миозин)		
		CC	CT	TT	CC	CT	TT	AA	AG	GG	AA	AG	GG
I	17	8 (47,1)	9* (52,9)	–	10 (58,8)	7 (41,2)	–	5 (29,4)	10 (58,8)	2 (11,8)	2 (11,8)	9 (52,9)	6 (35,3)
II	22	17 (77,3)	5 (22,7)	–	8 (36,4)	10 (45,4)	4** (18,2)	6 (27,3)	11 (50,0)	5 (22,7)	4 (18,2)	12 (54,5)	6 (27,3)
III	8	6 (75,0)	2 (25,0)	–	4 (50,0)	3 (37,5)	1 (15,5)	2 (25,0)	4 (50,0)	2 (25,0)	2 (25,0)	1*** (12,5)	5*** (62,5)
всего	47	31 (65,9)	16 (34,1)	–	22 (46,8)	20 (42,6)	5 (10,6)	13 (27,7)	25 (53,2)	9 (19,1)	8 (17,0)	22 (46,8)	17 (36,2)
Средняя популяционная частота у европейского населения*****		77,3	22,7	–	59,3	35,6	5,1	38,3	48,3	13,3	15,0	51,7	33,3

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении со II и III группами;

** – $p < 0,05$ при сравнении с III группой;

*** – $p < 0,05$ при сравнении с I и II группами;

***** – по данным Y.X. Dai и соавт., 2010; Chen H.Y. и соавт., 2010; Page-McCaw A. и соавт., 2007.

И наконец, процесс восстановления коллагенов в условиях повышенной нагрузки, за который отвечают матричные металлопротеиназы, например, желатиназа А (*MMP2* rs243865 C/T) и желатиназа В (*MMP9* rs17576 A/G).

Желатиназа А деградирует образующийся при нагрузке коллаген 4 типа, освобождая синтез других, более прочных коллагенов. Генотип пациенток с эффективным оперативным лечением не отличался от популяционного распределения аллелей. Но в группах II и III рецессивный генотип (ТТ) встречался в 3 раза чаще (OR=1,25; ДИ 0,1-12,9; $p>0,05$).

Желатиназа В принимает участие в процессах ремоделирования и репарации ткани при повреждении. Распределение генотипов гена *MMP9* соответствовали популяционным значениям с небольшим преобладанием в 1,5 раза рецессивного аллеля «G» (так называемого «мутантного») ($p>0,05$). Статистических различий распределения аллелей в группах с популяционными значениями выявить не удалось (малая выборка), но обнаружена устойчивая тенденция к увеличению аллеля «G» по мере ухудшения результатов оперативного лечения ПТО (OR=1,2; ДИ 0,2-6,7). Таким образом, наличие аллеля «G» может влиять на замедление восстановления коллагена после операции, а значит, снижает эффективность операции (более длительное заживление послеоперационной раны и формирование грубого рубца).

Сводная таблица изученных генотипов и их влияния на эффективность хирургического лечения представлена ниже (табл. 2).

Таблица 2

Влияние генетических полиморфизмов на эффективность хирургического лечения ПТО (риск рецидива)

	Доминантная гомозигота	Гетерозигота	Рецессивная гомозигота
Миозин (MYBPC2)	AA (средний)	AG (низкий)	GG (высокий)
Ламинин (LAMC1)	CC (высокий)	CT (низкий)	TT (низкий)
Желатиназа А (MMP2)	CC (высокий)	CT (средний)	TT (низкий)

Поиск и исследование факторов, влияющих на эффективность оперативного лечения ПТО, требует изучения и учёта множество данных анамнеза и параметров конституции. Поэтому, сопоставляя вышеприведённые результаты исследования, мы целенаправленно искали комплекс наиболее важных критериев, необходимых для математического расчёта факторов риска неэффективности хирургического лечения ПТО. Все возможные и предполагаемые предикторы, полученные в ходе исследования, оценивали как отношение распространённости факторов риска к частоте их отсутствия. Факторы риска оценивали по таблице сопряжённости с расчётом относительного риска (OR) и доверительного интервала (ДИ). При значении $OR > 1$ считали фактор риска значимым, условно разделив полученные результаты на факторы высокого ($OR > 3,5$), среднего ($OR 1,6-3,4$), низкого ($OR < 1,5$) риска рецидива ПТО (табл. 3).

Таблица 3

Условный риск неэффективного результата оперативного лечения ПТО

Риск	Фактор риска	OR	ДИ
Высокий	тяжелый физический труд	5,4	1,8-16,6
	нарушенный биоценоз влагалища перед оперативным лечением	5,2	1,6-17,2
	повторные роды у женщин с акушерской травмой промежности в анамнезе	4	1,1-14,7
	рассечение и разрывы промежности в родах	3,8	1,4-10,8
	генотип GG MYBPC2	3,75	0,8-18,3
Средний	ПТО в сочетании с ректоцеле	3,4	1,2-9,7
	заболевание ЖКТ	2,3	1,0-4,9
	генотип CC LAMC1	1,7	0,3-9,5
	заболевания ССС	1,7	0,6-5,2
	ПТО в сочетании с цистоцеле	1,7	0,6-4,8
	постменопаузальный период ≥ 10 лет	1,6	0,5-4,5
	длительность операции (до 60 мин.)	1,6	0,6-4,3
Низкий	недооцененные тяжелые формы ПТО	1,5	0,5-4,8
	длительность пролапса гениталий ≥ 10 лет	1,4	0,4-5,6
	аллель Т MMP2	1,25	0,1-12,9
	аллель G MMP9	1,2	0,2-6,7

Примечание: значения OR от < 1 соответствуют отсутствию риска, > 1 — его увеличению.

Таким образом, наше исследование позволило разработать алгоритм выбора метода хирургического лечения ПТО, учитывая найденные факторы риска рецидива ПТО (рис. 1).

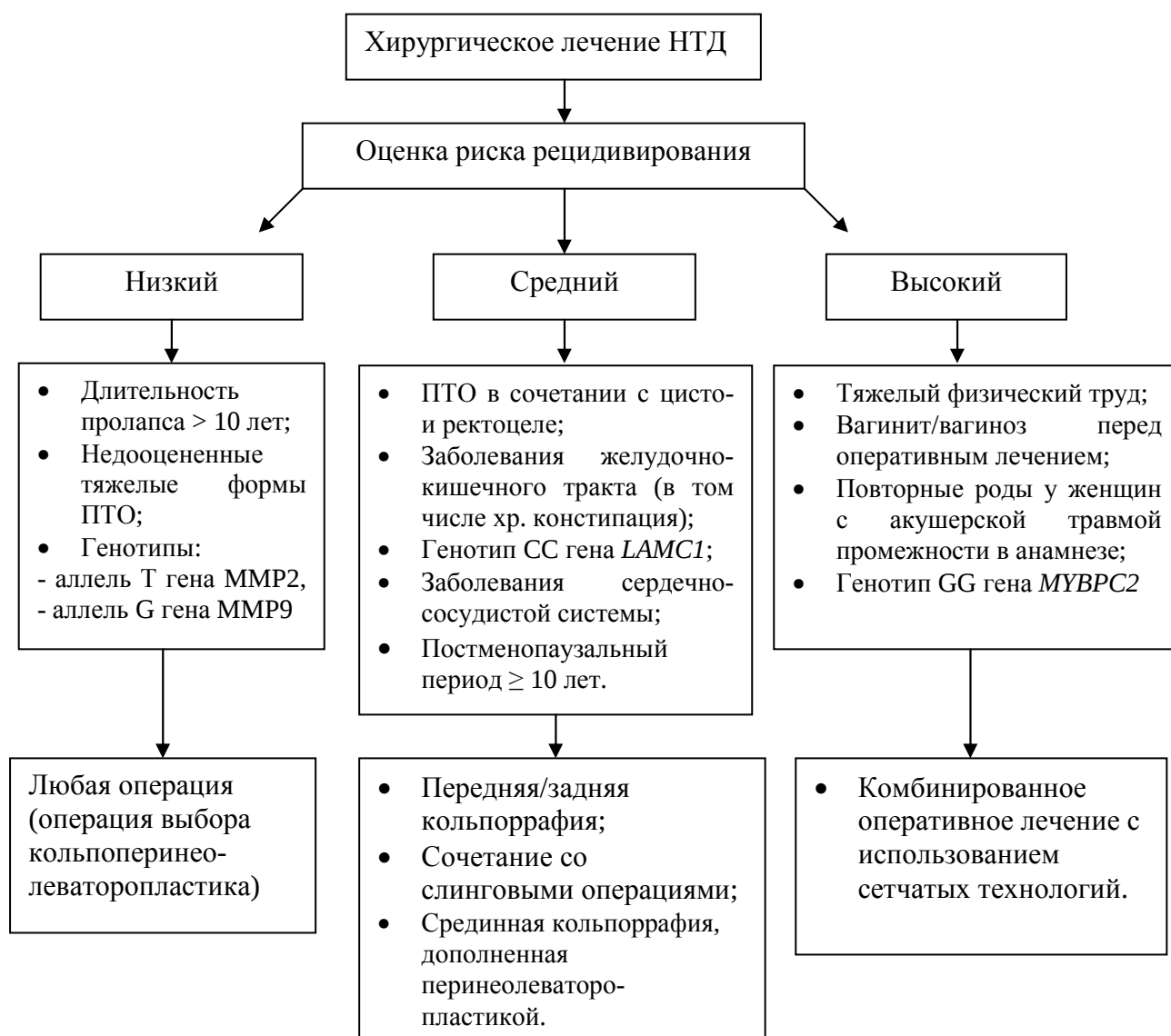


Рис.1. Алгоритм выбора метода хирургического лечения пролапса гениталий

Выводы

1. Наиболее значимыми факторами риска неэффективности хирургического лечения ПТО являются: тяжелый физический труд (OR=5,4), двое и более родов, осложнившихся с акушерской травмой промежности (OR=4,0), разрывы/рассечение промежности в родах (OR=3,8), постменопаузальный период более 10 лет (OR=1,6), длительность пролапса гениталий более 10 лет (OR=1,4), комбинированные формы пролапса с

вовлечением в процесс более одного отдела ТД (сочетание с цисто- и/или ректоцеле (OR=1,7 и OR=3,4 соответственно)), нарушенный биоценоз влагалища перед оперативным лечением (OR=5,2).

2. Риск рецидива ПТО увеличивают: генотип *GG* гена *MYBP2* (OR=3,75), генотип *CC* гена *LAMC1* (OR=1,7), наличие аллеля *T* (*CT*, *TT*) гена *MMP2* (OR=1,25) и аллеля *G* (*AG*, *GG*) гена *MMP9* (OR=1,2). Выявление указанных генетических особенностей требует расширения объема оперативного вмешательства для коррекции ПТО.

3. Наименее эффективными методами для коррекции ПТО являются перинеолеваторопластика (5,3% рецидивов) и срединная кольпоррафия - операция Нейгебауэра–Лефора (15,7% рецидивов). Эффективность операции можно увеличить, сочетая методики. Наиболее безрецидивной технологией являются операции с применением сетчатых имплантатов, однако, использование их сопряжено со снижением качества жизни и появлением у 65% женщин жалоб «de novo»

4. Выбор объема и метода хирургического лечения ПТО на основании предложенного алгоритма с учетом ранжирования значимых факторов риска (OR>1) позволяет повысить качество хирургической помощи больным и снизить количество рецидивов ПТО.

Практические рекомендации

1. При выборе метода оперативного лечения следует учитывать не только степень ПТО, но и возможность сохранения/восстановления функции ТД. На ранних стадиях пролапса гениталий это может быть любая методика. При выраженном пролапсе гениталий лучшим анатомическим эффектом обладают операции с применением сетчатых имплантов и срединная кольпоррафия в сочетании с перинеолеваторопластикой, но функции ТД в полном объеме восстановить не удастся. Наибольшее число жалоб «de novo» возникает после применения сетчатых имплантов. Методикой, имеющей наименьшее число послеоперационных жалоб, является срединная кольпоррафия.

2. Факторы риска неэффективности оперативного лечения ПТО удобно разделять на следующие группы:

- **анамнестические** – тяжелый физический труд, двое и более родов у женщин с акушерской травмой промежности в анамнезе, разрывы/рассечение промежности в родах, постменопаузальный период более 10 лет, длительность пролапса гениталий более 10 лет;
- **клинические** – пролапс гениталий в сочетании с цисто- и ректоцеле, нарушенный биоценоз влагалища перед операцией;
- **генетические** – *GG MYBP2*, *CC LAMC1*, наличие аллеля *T* (*CT*, *TT*) гена *MMP2* и наличие аллеля *G* (*AG*, *GG*) гена *MMP9*;
- **субъективные** – необходимо учитывать жалобы, связанные с состоянием ТД, – чувство дискомфорта, нарушение функций мочеиспускания, ощущение инородного тела во влагалище и сексуальные расстройства.

3. При высоком риске рецидива ПТО следует выбирать комбинированные операции с использованием сетчатого импланта.

При среднем риске рецидива ПТО допустимо применять переднюю/заднюю кольпоррафию в сочетании с леваторопластикой, которую при наличии стрессовой мочевого инконтиненции обоснованно дополнять слинговыми операциями. Пациенткам пожилого возраста с отягощенным экстрагенитальным анамнезом, не живущим половой жизнью, при условии отсутствия патологии матки оптимальной операцией является срединная кольпоррафия.

При низком риске рецидива ПТО может быть применима любая методика хирургического лечения пролапса гениталий в зависимости от клинической картины и возраста пациентки. Операцией выбора является задняя кольпоррафия в сочетании с леваторопластикой.

4. Из изученных генетических детерминант неэффективного лечения ПТО в отдаленные сроки, наибольшее значение имеет аллельная принадлежность по гену *MYBP2* (кодирует миозин). Выявление полиморфизмов генов-кандидатов у пациенток, страдающих ПТО, накануне

хирургического лечения позволяет выбрать оптимальный объем и прогнозировать исход операции.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Шалаев О.Н., Плаксина Н.Д., Салимова Л.Я., Озова М.Н., Войташевский К.В., Фарзалиева Н.Ч., Васильева Т.Б., **Овчинникова А.В.** / Повышение эффективности реконструктивно-пластических операции у молодых женщин с пролапсом гениталий // Вестник РУДН. Сер. «Медицина. Акушерство и гинекология». – 2008. – № 5. – С. 289–292.
2. Салимова Л.Я., Радзинский В.Е., Шалаев О.Н., Озова М.М., Войташевский К.В., Васильева Т.Б., **Овчинникова А.Н.**, Игнатенко Т.А. / Выбор метода экстраперитонеального неофасциогенеза при хирургическом лечении пролапса тазовых органов // Материалы IX Всероссийского научного форума «Технологии XXI века в гинекологии», - Москва, 9-12 июня 2008 г, - С. 66.
3. Шалаев О.Н., Радзинский В.Е., Царьков П.В., Субботин Д.Н., Салимова Л.Я., Озова М.М., Васильева Т.Б., **Овчинникова А.Н.** / Реконструкция тазового дна с использованием сетчатого импланта. Интегральный подход. // Материалы I международной конференции по торако-абдоминальной хирургии – М. - 2008. - С. 60.
4. Токтар Л.Р., Дурандин Ю.М., Денисова Т.Б., Крижановская А.Н., **Овчинникова А.Н.**, Семятов С.Д. / Гистоструктура тазового дна у женщин с пролапсом гениталий // Вестник РУДН. Сер. «Медицина. Акушерство и гинекология». – 2010. – № 6. – С. 151–157.
5. Токтар Л.Р., **Овчинникова А.Н.**, Крижановская А.Н., Дурандин Ю.М. / Генетические аспекты эффективности оперативного лечения пролапса тазовых органов // Вестник РУДН. Сер. «Медицина. Акушерство и гинекология». – 2011. – № 6. – С. 181–186.
6. Токтар Л.Р., **Овчинникова А.Н.**, Крижановская А.Н., Радзинский В.Е. / Генетические особенности эффективности оперативного лечения пролапса тазовых органов // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: материалы XXIV международного конгресса с курсом эндоскопии, 6-9 июня 2011 г., Москва / ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. Академика В.И. Кулакова». – Москва: «МЕДИ Экспо», 2011. - С. 136.

Апокина Анна Николаевна (Россия)

«Прогнозирование эффективности хирургической коррекции пролапса тазовых органов»

Работа посвящена определению роли и прогностической значимости различных факторов, влияющих на эффективность хирургического лечения пролапса гениталий.

Выявлены основные факторы риска рецидивирования пролапса гениталий: акушерский травматизм в анамнезе, длительная эстрогенная недостаточность, длительность пролапса гениталий более 10 лет, наличие доминантного генотипа *GG* гена *MYBPC2*, комбинированные формы ПТО с вовлечением в процесс более одного отдела ТД (сочетание с цисто- и/или ректоцеле).

Результаты исследования показали, что при выборе оптимального метода хирургической коррекции необходимо учитывать не только клиническую картину пролапса гениталий, но и отягощающие факторы (родовая травма, длительность пролапса гениталий, эстрогенная недостаточность). При их наличии необходимо дополнять оперативное лечение использованием сетчатого имплантата. Предложенный нами алгоритм дифференцированного подхода к выбору метода хирургического лечения пролапса позволяет повысить эффективность лечения женщин с ПТО.

Anna N. APOKINA (Russian Federation)

«Predicting efficiency of surgical correction of pelvic organ prolapse»

This research is devoted to defining the role and prognostic significance of various factors influencing the efficiency of surgical treatment of genital prolapse.

The main risk factors for recurrence of genital prolapse: obstetric injury history, long-term estrogen deficiency, the duration of genital prolapse over 10 years, the presence of a dominant genotype *GG* gene *MYBPC2*, combined forms pelvic organ prolapse with involvement in the process of more than one of the pelvic floor (combined with cysto- and/or rectocele).

The results of research showed that the choice of the optimal method of surgical correction is necessary to consider not only the clinical picture of genital prolapse, but also aggravation factors (obstetrical trauma, duration of prolapse, estrogen deficiency). In presence of them necessary to supplement surgical treatment using mesh implants. Our proposed algorithm for a differentiated approach to the choice of surgical treatment of prolapse to improve the efficiency of treatment of patients with pelvic organ prolapse.