

На правах рукописи

ЛИ ЕВГЕНИЯ СЕРГЕЕВНА

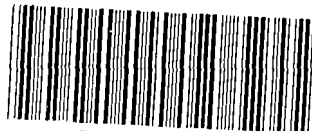
**ГЕНИТАЛЬНЫЙ ПРОЛАПС. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ КОЛЛАГЕНА III
ТИПА И РЕЦЕПТОРА ЭСТРОГЕНА-АЛЬФА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

31 АВГ 2016



006652371

Москва — 2016

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Научные руководители:

Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии
ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

**Савельева
Галина Михайловна**

Профессор кафедры молекулярной фармакологии
и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

**Карева
Елена Николаевна**

Официальные оппоненты:

Профессор кафедры акушерства, гинекологии и
перинатологии лечебного факультета ФГБОУ ВО
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

**Давыдов
Александр Ильгизирович**

Главный научный сотрудник отделения гинекологии
ГБУЗ МО МОНИАГ
доктор медицинских наук, профессор

**Щукина
Наталья Алексеевна**

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1).

Защита диссертации состоится «27» сентября 2016 г. в 12.30 часов по адресу: 117333, г. Москва, ул. Фотиевой, д.6 на заседании диссертационного совета Д 212.203.01 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <http://dissovet.rudn.ru>.

Автореферат размещен на сайте <http://dissovet.rudn.ru>.

Автореферат разослан «20» августа 2016 г.

Ученый секретарь Д 212.203.01
кандидат медицинских наук

**Лебедева
Марина Георгиевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В настоящее время генитальный пролапс (ГП) представляет собой важную медицинскую, социальную и этическую проблему, далекую от окончательного решения. Это заболевание, которое оказывает существенное негативное влияние на здоровье и качество жизни миллионов женщин различных возрастных групп. По данным ВОЗ, к 80 годам жизни женщины риск развития ГП достигает 11%. Среди женщин старше 18 лет 22% уже имеют различные формы ГП, а 7% из них страдают опущением 3-4 степени тяжести (Swift S.E., 2005).

Несмотря на большое разнообразие существующих методик оперативного лечения одним из наиболее важных аспектов проблемы ГП остается высокий риск рецидивов после хирургического лечения. По данным различных авторов, частота рецидивов в течение трех лет после пластических операций с использованием собственных тканей колеблется от 7,1 до 43%, а после оперативных вмешательств с применением сетчатых протезов достигает 4,7 - 29% (Радзинский В.Е., 2006; Глухов Е.Ю., 2008; Гвоздев М.Ю., 2012; Чечнева М.А., 2012; Ну С.Д., 2011; Nacheva A., 2014).

Идея применения синтетических материалов в качестве замены несостоятельных собственных фасциальных структур была продиктована теорией, рассматривающей дисплазию соединительной ткани (ДСТ) как один из основных факторов риска возникновения и рецидивирования ГП (Мамаева А.В., 2007; Смольнова Т.Ю. и соавт., 2008, 2009; Гаспарян С.А., 2009). Однако быстрое и массовое внедрение новых методик, широкий выбор вариантов сетчатых имплантов на фоне недостаточной подготовленности хирургов продемонстрировали ряд отрицательных моментов. Несмотря на высокую анатомическую эффективность, предложенные технологии не оправдали ожиданий клиницистов в отношении улучшения качества жизни женщин, страдающих ГП. Интра- и послеоперационные осложнения (перфорация, ранение смежных органов, кровотечения, эрозии, инфекции, болевой синдром, диспареуния) наблюдались в среднем у 18,3% пациенток, что заставило ведущую американскую компанию отказаться от выпуска сетчатых имплантов (George A., 2013; Maher C., 2013). В связи с этим приобрела особую остроту необходимость обоснования дифференцированного подхода в выборе методики операции.

ДСТ –генетически детерминированный процесс, в основе которого лежат мутации генов межклеточного матрикса и стероидных рецепторов, обуславливающие снижение содержания отдельных видов коллагена или нарушение их соотношения. Эстрогены напрямую, через соответствующие рецепторы, или опосредованно влияют на формирование межклеточного матрикса

и его основного компонента – коллагена (Zong W., 2009; Soldano S., 2010). Согласно этиологии молекулярных нарушений, в настоящее время продолжается поиск различных генных структур, которые определяют полноценность соединительной ткани, влияют на развитие ГП и исход оперативного лечения (Гаспарян С.А., 2009; Довгалева Р.В., 2012; Chen H.Y., 2008). Вышесказанное является основанием для углубленного изучения роли ведущих генетических маркеров ДСТ, генов коллагена III типа (COL3A1) и стероидного рецептора эстрогена-альфа (ESR1).

Степень разработанности темы. В литературе имеются разноречивые данные исследований в отношении полиморфизма гена COL3A1, отсутствуют работы по изучению полиморфных генотипов COL3A1 и ESR1 параллельно в одном исследовании, а также по выявлению двух вышеописанных маркеров при рецидивных формах ГП (Караева К.Ю., 2011; Chen H.Y., 2010; Kluivers K.B., 2010; Martins K.F., 2011). Вместе с тем не подлежит сомнению, что выявление генетических детерминант формирования ГП и эффективности его хирургической коррекции является актуальным направлением научного поиска, одним из путей обоснования индивидуального подхода в выборе адекватного метода оперативного лечения ГП.

Цель исследования: определить этиологическую и прогностическую значимость полиморфизмов генов коллагена III типа, рецептора эстрогена – альфа в возникновении генитального пролапса и развития рецидивов после хирургического лечения.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту встречаемости полиморфизмов двух генов, коллагена III типа и рецептора эстрогена – альфа при генитальном пролапсе и в группе сравнения.
2. Определить частоту встречаемости полиморфных генотипов коллагена III типа и рецептора эстрогена – альфа у пациенток с рецидивными формами генитального пролапса.
3. Сопоставить наличие полиморфных генотипов коллагена III типа и рецептора эстрогена – альфа с выявляемостью малых форм дисплазии соединительной ткани.
4. Определить прогностическую значимость полиморфизмов генов коллагена III типа и рецептора эстрогена – альфа у пациенток с генитальным пролапсом в отношении развития рецидивов после различных оперативных вмешательств.
5. Обосновать целесообразность использования синтетических имплантов в лечении отдельных форм пролапса гениталий на основании результатов клинических и молекулярно-генетических исследований.

Научная новизна. Впервые на основании молекулярно-генетического исследования определены этиологические факторы ГП с учетом полиморфизмов генов COL3A1 и ESR1, показано их прогностическое значение. Доказано, что опущение половых структур с большей частотой сочетается с полиморфизмом гена ESR1. Впервые установлены взаимосвязи развития рецидива ГП после хирургической коррекции с наличием полиморфных генотипов как COL3A1, так и ESR1. Доказано, что формирование ургентного типа недержания мочи ассоциировано с присутствием одновременно полиморфизмов COL3A1 и ESR1.

Теоретическая и практическая значимость работы. В результате проведенного исследования получены приоритетные данные, расширяющие существующие представления о патогенезе ГП - у двух третей пациенток с ГП подтверждена взаимосвязь с наличием полиморфизма гена рецептора ESR1.

Установлено, что генетические маркеры (полиморфизмы генов коллагена III типа и рецептора эстрогена – альфа) свидетельствуют о возможном развитии более тяжелых форм ГП; данная категория больных относится к группе риска по вероятности наступления рецидива смещения внутренних половых органов. Полиморфизмы генов коллагена III типа и рецептора эстрогена-альфа являются значимыми в генезе ургентного типа недержания мочи.

Использование синтетических имплантов у пациенток с клиническими и генетическими маркерами ДСТ повышает анатомическую эффективность оперативного лечения на 12,6%.

Методология и методы исследования. Клиническое исследование было проведено в период 2010 - 2012 гг. на кафедре акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова (зав. кафедрой - академик РАН Савельева Г.М.), в гинекологическом отделении ГБУЗ ЦПСИР ДЗ г. Москвы (гл. врач - к.м.н. Латышкевич О.А.). Специфические методы исследования выполнены на кафедре молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова МЗ РФ (зав. кафедрой - чл.-корр. РАМН, профессор Шимановский Н.Л.).

В проспективное исследование методом сплошной тематической выборки были включены 76 женщин в возрасте от 35 до 75 лет. Все пациентки были обследованы по единой схеме, включавшей сбор анамнестических данных, жалоб, общий осмотр, оценку гинекологического статуса, проведение функциональных тестов. Пациентки были разделены на 2 группы. Основную (I) группу составили 58 больных с ГП II и более степени по международной классификации количественной оценки пролапса тазовых органов Pelvic Organ Prolapse - Quantification (POP-Q), которым были выполнены различные реконструктивно-пластические операции по поводу опущения тазовых структур. Из них 46

пациенток впервые подвергались оперативному вмешательству, 3 пациентки были с постгистерэктомическим пролапсом, 9 больных были оперированы по поводу рецидива ГП. Группу сравнения (II) составили 18 пациенток без ГП, которые поступили в отделение на плановое оперативное лечение по поводу доброкачественных новообразований матки и яичников (миома матки, цистаденомы, зрелые тератомы яичников), генитального эндометриоза. Этим больным выполняли гистерэктомию с односторонним и/или двусторонним удалением придатков матки различными доступами: лапароскопическим доступом - 8 (44,4%), вагинальным доступом - 5 (27,8%), лапаротомическим доступом - 5 (27,8%).

Критериями включения пациенток в исследование явились: симптомный ГП передней и задней стенок влагалища II и более степени (POPQ), в сочетании с различными степенями тяжести апикального пролапса (в т.ч. опущения купола влагалища/шейки матки), потребовавший хирургической коррекции; возраст пациенток 18 лет и более, согласие на участие в исследовании. Гистерэктомию в анамнезе, хирургическое лечение ГП с/без использования синтетических материалов, одномоментная коррекция стрессового недержания мочи не являлись исключением из исследования.

Критериями исключения служили: пролапс передней и задней стенки менее II степени; беременность или планирование беременности; наличие острого инфекционного заболевания, хронической системной инфекции; хроническая тазовая боль, обусловленная эндометриозом, интерстициальным циститом и вульводиноией; системные заболевания, нарушающие функцию мочевого пузыря и прямой кишки (болезнь Паркинсона, склероз, травматическое повреждение спинного мозга, spina bifida и др.); иммуносупрессия; злокачественные заболевания органов малого таза; применение химиотерапии менее 6 месяцев до операции; гиперчувствительность к полипропилену; декомпенсированный сахарный диабет; отсутствие согласия на участие в исследовании.

Ретроспективный анализ историй болезни проводили с помощью разработанной индивидуальной статистической карты, в которой отражалось 105 анализируемых параметров на каждую пациентку: паспортные данные, сведения об образовании, наличие профессиональных вредностей, социальный статус, данные анамнеза, в том числе акушерско-гинекологического, перенесенные заболевания и оперативные вмешательства с уточнением времени их выполнения. Отмечали особенности оперативного лечения пролапса тазовых органов, интра- и послеоперационные осложнения. Особое внимание уделяли признакам и состояниям, характеризующим ДСТ, значимыми критериями считали сочетание ГП с такими симптомами ДСТ, как вентральные, пупочные, паховые, межпозвоночные грыжи, коксартрозы и спондиллоартрозы крупных суставов.

При гинекологическом осмотре оценку выраженности ГП проводили по международной классификации количественной оценки пролапса тазовых органов Pelvic Organ Prolaps – Quantification (POP-Q), которая позволяет проводить объективную количественную оценку в единицах СИ. Согласно POP-Q гименальное кольцо условно принимали за нулевой уровень. Точки проксимальнее гимена обозначали со знаком «-», а дистальнее – со знаком «+». Проводили измерение 9 параметров. Аа – точка по передней стенке влагалища, находящаяся на 3 см проксимальнее гименального кольца. Эта точка может варьировать от -3 (норма) до +3 (опущение). Ва – наиболее дистально расположенная часть передней стенки влагалища. В отсутствии опущения эта точка определяется как -3 и соответствует Аа. С – наиболее дистальная точка шейки матки или купола влагалища (после гистерэктомии). D – локализация заднего свода влагалища (не определяется в случае гистерэктомии). Ар – точка по задней стенке влагалища, расположенная на 3 см проксимальнее гименального кольца. Может также варьировать от -3 до +3. Вр – наиболее дистально расположенная часть задней стенки влагалища. В отсутствии опущения эта точка определяется как -3 и соответствует Ар. Tvl – длина влагалища в его нормальном положении (единственное измерение, проводимое без натуживания). Gh – расстояние между средними точками входа во влагалище и наружного отверстия уретры. Pb – расстояние от задней спайки до анального отверстия (Рисунок 1).

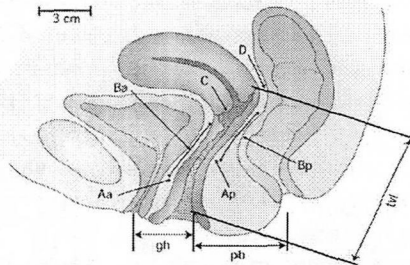


Рисунок 1 - Локализация точек измерения по классификации POP-Q

Градацию по стадиям проводили следующим образом: стадия 0 – норма; стадия I – наиболее дистальная точка пролапса расположена не ниже уровня -1; стадия II – наиболее дистальная точка пролапса расположена на уровне от -1 до +1; стадия III – наиболее дистальная точка пролапса больше +1, но меньше, чем (tv1 – 2); стадия IV – выпадение тазовых органов на всю длину влагалища.

При влагалищном осмотре определяли состояние слизистой влагалища, позицию шейки матки по отношению гименальному кольцу, ее подвижность и

форму, состояние мышц тазового дна, кожи промежности. В ходе двуручного влагалитического исследования оценивали величину, форму, консистенцию, положение, подвижность матки и ее придатков; фиксировали наличие спаечного процесса в малом тазу, сопутствующих гинекологических заболеваний.

Всем пациенткам также проводили ректальное исследование для оценки ректовагинальной перегородки и анального сфинктера, изменений слизистой прямой кишки, выявления «кармана», свидетельствующего о наличии избыточной слизистой при ректоцеле. Пациенток, предъявлявших жалобы на кровянистые выделения из прямой кишки, консультировали проктологом.

Функциональные пробы проводили при жалобах женщин на нарушение мочеиспускания: кашлевая проба и проба Вальсальвы, проба с пальцевой элевацией передней стенки влагалитца. Уродинамические исследования проводили пациенткам с дизурией после исключения инфекционно-воспалительных заболеваний нижних мочевыводящих путей на аппаратах «UroScreen» фирмы «ТЭС Medizintechnik» (ФРГ) и Laborie (Дания) в уродинамической лаборатории ФГБУ «НИИ урологии» МЗ РФ (зав. лабораторией - Ромих В.В.). Исследование включало урофлоуметрию, цистометрию, профилометрию уретры. Для оценки типа недержания мочи использовали классификацию, разработанную Комитетом Стандартов Международного Общества по удержанию мочи (International Continence Society, ISC, 2011).

Всем пациенткам выполняли стандартный комплекс предоперационных диагностических исследований. Исследовали посевы цервикального канала, влагалитца, уретры. Для определения объема оперативного лечения всем больным проводили цитологическое исследование и расширенную кольпоскопию, исключали патологию эндометрия с помощью УЗИ. При выявлении несоответствия М-эхо у пациенток репродуктивного возраста дню менструального цикла и при наличии изменений у женщины постменопаузального возраста производили раздельное диагностическое выскабливание с последующим гистологическим исследованием.

Эффективность операции оценивали на основании анатомических и субъективных результатов, согласно рекомендациям ICS (2011). Субъективную оценку проводили на основании наличия жалоб больной на чувство инородного тела во влагалитце, нарушение мочеиспускания, дефекации, сексуальную дисфункцию, боли (Murphy M., 2008). Основопологающим критерием оценки эффективности хирургического лечения считали ликвидацию симптома выпячивания грыжевого мешка (Barber M., 2009).

Для уточнения функциональных нарушений, оценки качества жизни и здоровья пациенткам предлагали заполнить опросники до- и после операции.

Материалом для молекулярно-генетического исследования послужил биоптат задней стенки влагалища размерами от 0,5 до 1 см³, полученный в ходе оперативного вмешательства.

Для выделения и очистки ДНК из биоптата ткани влагалища был использован коммерческий набор реактивов «ДНК/РНК» (НПФ Литех, Россия). Полимеразную цепную реакцию (PCR) проводили с использованием специфических праймеров (НПФ Литех, Россия) и готовой реакционной смеси Screen Mix («Евроген», Россия) в автоматическом амплификаторе «2720 Thermal Cycler». Для анализа длин рестрикционных фрагментов (PDRF) применяли эндонуклеазы рестрикции с последующим разделением смеси электрофорезом. Методики выполняли согласно стандартным протоколам. Гель визуализировали, используя трансиллюминатор и видеосистемы (Франция).

Для решения поставленных задач использовали следующие методы:

- выделение тотальной ДНК из биоптата;
- очистка ДНК методом фенол-хлороформной экстракции;
- полимеразная цепная реакция;
- рестрикционный анализ;
- электрофоретический анализ;
- статистический анализ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Увеличение частоты встречаемости полиморфизма гена ESR1 в 2 раза по сравнению с группой контроля свидетельствует о значимости генетических изменений в этиологии генитального пролапса.

2. Рецидивы генитального пролапса после хирургической коррекции ассоциированы с полиморфизмами генов как COL3A1, так и ESR1.

3. Полиморфизмы генов COL3A1 и ESR1 являются значимыми в генезе опущения половых структур и могут быть использованы в качестве надежных маркеров развития рецидивных форм генитального пролапса и ургентного типа недержания мочи.

4. Сетчатые импланты имеют высокую эффективность в коррекции генитального пролапса.

Степень достоверности и апробация результатов. Работа выполнена по плану научной деятельности кафедры акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Статистический анализ проводили с использованием Microsoft Office Excel, и пакета программ Statistica версии 10.0, серийный номер

2160МН1854331Х101800. С целью определения значимости исследуемых однонуклеотидных полиморфизмов генов rs1800255 коллагена III типа и rs2228480 эстрогена-альфа в этиологии и патогенезе ГП был проведен статистический анализ частот встречаемости аллелей дикого и мутантного типа по гену COL3A1 и ESR1 у пациенток основной группы и группы сравнения. Для анализа частот встречаемости аллелей использовали критерий χ^2 с одной степенью свободы: (G) – аллель дикого типа полиморфизмов rs1800255 rs2228480, (A) – мутантный аллель полиморфизмов rs1800255, rs2228480. 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 для сравнения качественных признаков в зависимых группах наблюдений.

Распределение частот генотипов всех полиморфных локусов в исследуемых группах соответствовало распределению Харди–Вайнберга. Для определения достоверности данных было применено отношение шансов OR (от англ. - Odds Ratio) как мера ассоциации, количественно определяющая взаимосвязь между фактором риска (экспозицией, воздействием) и результирующим изменением здоровья (заболеванием) в исследовании по типу «случай-контроль». За критерий достоверности была принята величина $p < 0,05$.

Для расчета χ^2 и OR были использованы электронные калькуляторы в режиме открытого «онлайн» доступа (online calculators): <http://www.graphpad.com/quickcalcs/contingency1.cfm>; <http://medstatistic.ru/calculators/>.

Клинические исследования, анализ и интерпретация данных проведены автором самостоятельно. Специфические исследования (молекулярно-генетический анализ) проведены на кафедре молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Основные положения внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова, педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова и кафедры акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Результаты исследования и разработанные на их основании рекомендации внедрены в практическую и лечебную деятельность ГБУЗ ЦПСиР ДЗМ, ГБУЗ ГКБ №31 ДЗМ, ПАО «Клиника К+31».

Основные положения работы доложены на заседании кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России 15 мая 2015 года.

Непосредственное участие автора в получении исходных данных, их обработке и интерпретации – более 90%, в обобщении, анализе и внедрении в практику, подготовке публикаций – 100%. По результатам исследования опубликованы 2 печатные работы в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы. Работа изложена на 103 страницах машинописного текста, содержит 9 таблиц, 14 рисунков. Библиография включает 169 источника, из них 69 на русском и 100 на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение. Большинство обследованных пациенток (75,0%) были старше 50 лет, обе группы обследованных были сопоставимы по возрасту.

Распределение больных с ГП по его степеням с учетом возраста представлено в Таблице 1.

Таблица 1 – Степень ГП и возраст пациенток основной группы

Стадия ГП	ВОЗРАСТ (лет)				ВСЕГО
	35-39	40-49	50-59	60 и >	
2	1	4	4	3	12
3	2	2	13	11	28
4	-	-	6	12	18
Итого	3 (5,2%)	6 (10,3%)	23 (39,7%)	26 (44,8%)	58 (100%)

Согласно данным Таблицы 1, очевидно, что чем старше возраст больной, тем более выражена была степень ГП. Несмотря на то, что ГП – состояние, зачастую связанное со старением организма (Радзинский В.Е., 2009; Van IJsselmuiden M.N., 2014), результаты нашего исследования показали, что заболевание затрагивает женщин во всех возрастных периодах жизни и предполагает возможное хирургическое лечение в любом возрасте. Так, среди обследованных больных основной группы 15,5% оказались моложе 50 лет и у половины из них была выявлена 3 степень ГП.

Одним из провоцирующих факторов возникновения и прогрессирования генитального пролапса является характер репродуктивной функции. По нашим данным, количество родов в анамнезе статически не различалось у пациенток

обеих групп. У каждой второй из основной группы были одни или двое родов в анамнезе, у каждой восьмой - трое. Не было родов лишь у одной больной из группы сравнения. Зависимости между степенью паритета и наличием ГП нами не обнаружено ($p = 0.6 (>0.05)$).

Травмы мягких родовых путей были у трети пациенток с ГП (31,0%). При этом у всех включенных в исследование из группы сравнения не было указаний на травмы мягких родовых путей в родах. Роды крупным плодом встречались в основной группе у 25,9%, в группе сравнения - у 16,7% женщин. Сочетание родового травматизма и рождение крупного плода отмечено у 5 пациенток основной группы. Полученные данные не противоречат точке зрения других авторов, подчеркивающих значимость родового травматизма в развитии ГП (Радзинский В.Е., 2009; Обоскалова Т.А., 2012). Однако у двух третьих пациенток связать возникновение ГП с родовой травмой не представилось возможным.

Характерной особенностью всех пациенток явился низкий индекс здоровья, при этом установлена прямая корреляционная зависимость количества экстрагенитальных заболеваний женщин и возраста ($r=0,43$). В целом, практически каждая из обследованных женщин имела одно или несколько хронических экстрагенитальных заболеваний. Особое внимание мы обращали на болезни, относящиеся к так называемым малым формам недифференцированной ДСТ. Так, у пациенток основной группы имело место сочетание ГП и малых форм экстрагенитальной патологии, являющихся косвенными признаками недифференцированной ДСТ: аневризма межпредсердной перегородки у 1 пациентки, варикозная болезнь периферических вен у трети пациенток (36,5%), дивертикулез кишечника у 1 больной. Еще более значимым критерием присутствия «субпатологии» недифференцированной ДСТ является наличие фасциальных и апоневротических дефектов передней брюшной стенки и опорно-двигательного аппарата: вентральные, пупочные, паховые грыжи встречались в 8 (13,8%) наблюдениях; межпозвоночные грыжи пояснично-крестцового отдела позвоночника, коксартроз тазобедренных суставов у 5 (8,6%) больных. При этом в группе сравнения вышеуказанные заболевания не выявлены.

Высокая частота болезней дыхательной системы (хронические бронхиты, бронхиальная астма, пневмосклероз) являются дополнительным фактором риска повышения внутрибрюшного давления, что так же способствует развитию и прогрессированию опущения тазовых органов (Lonnée-Hoffmann R.A., 2014). К повышению внутрибрюшного давления приводит тяжелый физический труд: производственные факторы отмечены у 22% больных основной группы, в группе сравнения не было указаний на такого рода профессиональную вредность.

Многими авторами поддерживается теория взаимосвязи ГП и повышенного внутрибрюшного давления как следствия ожирения (Rortveit G., 2007; Machin S.E.,

2011; Kawasaki A., 2013). Средний индекс массы тела (ИМТ) больных основной группы составил 26,9, в группе сравнения – 28,6. Таким образом, в нашем исследовании прослеживается обратная ситуация: у пациенток с ГП ИМТ находится в пределах допустимых значений для женщин в пре- и постменопаузе; тогда как у пациенток с другой гинекологической патологией имеется тенденция к ожирению. Возможно завышенный ИМТ у больных группы сравнения обусловлен гормональным дисбалансом и, как следствие, - более высокой частотой гинекологических заболеваний. Теория гормональных нарушений, ожирения при гинекологических заболеваниях известна еще с прошлого столетия и подтверждается по сей день (Van der Steen A., 2008; Bonneau C., 2014).

При обращении пациентки с ГП особое внимание уделяется нарушению функции соседних органов. Среди оперированных нами пациенток основной группы у 33 (56,9%) из 58 имелись различные типы нарушения мочеиспускания: стрессовое недержание мочи - у 8; ургентное - у 9; смешанное - у 4; постоянное - у 3; затрудненное - у 9. Сочетание недержания мочи исключительно стрессового компонента с ГП выявлено в 13,8% наблюдениях. Данная жалоба являлась доминирующей у 5,2% женщин с опущением тазовых органов. Ургентное недержание мочи, также в сочетании со стрессовым компонентом, выявлено у 22,4%. Постоянное подтекание мочи вне зависимости от физической нагрузки и положения тела отмечали 5,2% больных. Симптомы ургентности наблюдались в два раза чаще у пациенток с апикальным пролапсом гениталий 3 и 4 степени и в три раза чаще - при выраженной степени пролапса передней стенки влагалища ($p < 0,05$). Затрудненное мочеиспускание также установлено у пациенток с выраженным апикальным и передним пролапсом с той же частотой, что и при ургентном типе недержания мочи. Необходимость заправлять грыжевой мешок при затрудненном мочеиспускании отмечали 15,5% женщин. При этом выявлена прямая корреляционная зависимость выраженности пролапса передней стенки влагалища и проявлением симптома ($r=0,6$).

Нарушения эвакуаторной способности прямой кишки (констипация) при ГП мы наблюдали у 3 пациенток со смещением внутренних половых органов (5,2%).

Особое внимание было уделено анализу сексуальных нарушений, связанных с ГП. В исследуемой группе 26 (44,8%) пациенток из 58 (практически каждая вторая) вели половую жизнь, из них 42,3% обследуемых были в постменопаузальном возрасте. Акцент на возраст был сделан ввиду того, что одной из причин отказа использования сетчатых материалов в репродуктивном возрасте является их сексуальная функция.

Важно подчеркнуть, что критерием включения в основную группу больных являлось наличие ГП II стадии и более. Характер смещения внутренних половых органов, потребовавший оперативного лечения, был распределен следующим

образом: изолированное опущение передней стенки – 10,3%, задней – 6,9%, апикального отдела – 6,9%, сочетание переднего и заднего отделов – 20,7%, переднего отдела с апикальным пролапсом – 8,6%. Опущение передней и задней стенок влагалища в половине наблюдений (46,6%) сочеталось с апикальным пролапсом различной степени выраженности. В литературе отражен факт, что чем более выражена степень апикального пролапса, тем больше вероятности смещения как переднего, так и заднего отделов (Салимова Л.Я., 2012; Ashton-Miller J.A., De Lancey J.O.L., 2007). Сочетание пролапса апикального и заднего отдела в нашем наблюдении не выявлено. После перенесенной субтотальной гистерэктомии (6 оперированных ранее по поводу ГП и 3 больные после надвлагалищной ампутации матки, первично обратившиеся по поводу опущения тазовых структур) смещение в апикальном отделе мы наблюдали у 8 из 9 пациенток.

Выбор вида операции определялся возрастом пациентки, степенью и типом генитального пролапса, характером сопутствующих гинекологических заболеваний, наличием или отсутствием половой жизни. Распределение обследованных больных основной группы по стадиям генитального пролапса и видам выполненных операций представлено в Таблице 2.

Таблица 2 – Степень генитального пролапса и характер выполненных операций у пациенток основной группы

Стадия ПТО (POPQ)	Вид операции и количество больных					Всего абс. (%)
	влагалищная экстирпация матки, передняя кольпорафия, кольпоперинеолеваторопластика абс. (%)	Сетчатые импланты		передняя кольпорафия, кольпоперинеолева-торопластика абс. (%)	Манчестерская абс. (%)	
		Без удаления матки абс. (%)	С удалением матки абс. (%)			
2 ст.	0	3	0	3	6	12 (20,7%)
3 ст.	19	3	6	0	0	28 (48,3%)
4 ст.	11	0	7	0	0	18 (31,0%)
Итого	30 (51,7%)	19 (32,8%)		3 (5,2%)	6 (10,3%)	58 (100%)

Согласно данным Таблицы 2 видно, что у большинства обследованных больных (70,7%) реконструктивно-пластические операции выполнялись с применением собственных тканей, синтетические материалы были использованы

у 1/3 обследованных пациенток с ГП. При этом у 11 из 58 больных операции по устранению генитального пролапса не сопровождалась удалением матки.

Пациенткам с рецидивными формами ГП (9 больных) были выполнены операции вагинальным доступом: фиксация и укрепление фасциальных структур и связочного аппарата собственными тканями – у 4 пациенток, с использованием синтетических имплантов – у 5 женщин.

При анализе эффективности хирургического лечения оценивали состояние тазового дна. В своей работе мы считали рецидивами клинически выявленное опущение стенок влагалища II и более степени по POP-Q.

До настоящего времени окончательно не решен вопрос, что считать рецидивом. Под понятие ГП попадают дефекты нескольких структур: переднего и заднего компонентов, а также так называемый апикальный компонент. Понятно, что появление рецидива пролапса, того компонента, который был ранее оперирован, является рецидивом. А если возникает опущение отдела, которое ранее не было оперировано, это рецидив или прогрессирование заболевания? Все варианты появления дефектов различных уровней мы отнесли к рецидиву. По нашему мнению, появление пролапса компонента, который ранее не оперирован в сроки 2-3 года, свидетельствует о недостаточной оценке состояния всех тазовых структур при решении вопроса объема операции.

Нами проведено контрольное обследование пациенток через 2-2,5 года после выполненных операций. Согласно опросникам, пациентки с рецидивом ГП субъективно отмечали появление опущения внутренних половых органов в среднем через 1-1,5 года после операции; появление функциональных расстройств – в течение 3-6 месяцев после хирургической коррекции. Согласно физикальному обследованию больных основной группы, у 47 из 58 (81,0%) пациенток отмечена полная анатомическая эффективность оперативного лечения. Данные физикального обследования представлены на Рисунке 2, из которого видно, что у 11 больных (19,0%) выявлены различные варианты ГП, при этом рецидив заболевания наступил у 8 ранее оперированных пациенток (13,8%), появление новых вариантов ГП, которых не было ранее, отмечено у 3 женщин (5,2%). Рецидив цистоцеле наступил у 3 (7,3%) из 41 больной, имевшей до операции цистоцеле, у 2 (4,9%) обследованных за время наблюдения появились впервые анатомические признаки цистоцеле 2-3 степени. Рецидив ректоцеле наступил у 1 пациентки из 33 (1,7%), еще у 1 – появились признаки ректоцеле, которого не было ранее. Энтероцеле развилось у 1 пациентки после хирургической его коррекции. Рецидивы апикального ГП (купола влагалища, матки) после операций спустя 2 года развились у 3 пациенток (5,2%).

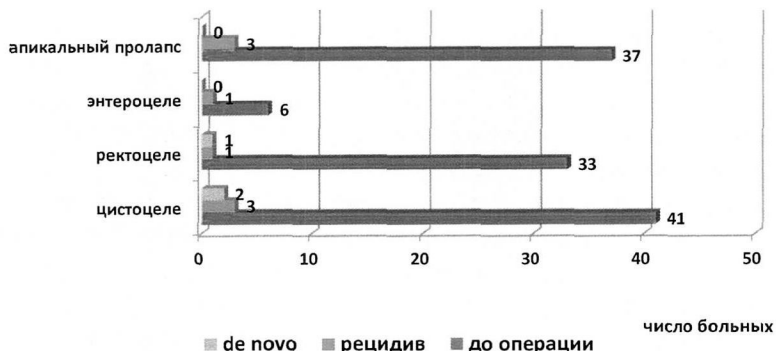


Рисунок 2 – Вариант ГП у больных до и после проведения реконструктивно-пластических операций

У 9 из 11 пациенток с рецидивом и прогрессированием ГП были выполнены реконструктивно-пластические операции с помощью собственных тканей. При детальном анализе отдаленных результатов у этих 9 пациенток выявлено, что рецидив заболевания наступил у 7 (17,9 %) больных, у 2 больных отмечено прогрессирование заболевания в виде анатомических дефектов, которые не определяли при первом оперативном вмешательстве.

В нашей работе доказана эффективность применения сетчатых имплантов. При анализе отдаленных результатов оперативного лечения с учетом метода операции доля рецидивов при данном методе оперативного вмешательства составила 5,3%. Данные представлены на Рисунке 3.

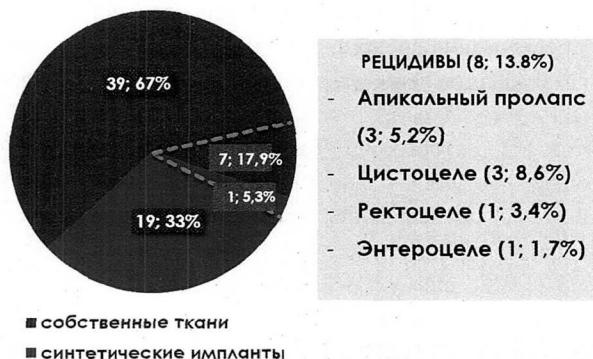


Рисунок 2 – Анатомическая эффективность хирургического лечения и метод операции

Из представленных на Рисунке 3 данных видно, что у 1 (5,3%) больной из 19 оперированных с использованием сетчатых имплантов возник рецидив ГП. У другой оперированной после хирургической коррекции переднего пролапса с помощью Prolift Anterior сформировалось ранее отсутствующее опущение заднего отдела (ректоцеле).

Таким образом, нами установлено, что хирургическое устранение различных проявлений ГП, даже успешное, не исключает прогрессирования заболевания и появления новых дефектов тазовых структур. Использование сетчатых имплантов позволило повысить эффективность хирургической коррекции ГП на 12,6%.

При субъективной оценке эффективности операции, согласно опросникам, у 47 из 58 пациенток (81,0%) выявлена полная функциональная эффективность операции, включающая отсутствие жалоб и улучшение качества жизни больных. У 11 (19,0%) пациенток не было отмечено улучшения функционального состояния: у 2 (5,2%) женщин это было связано с рецидивом апикального пролапса, у 5 (13,2%) – с недержанием мочи, у 1 (1,7%) пациентки – возникли явления констипации, у 3 - нарушения сексуальной функции. 1 пациентка, несмотря на рецидив апикального пролапса, не отмечала ухудшение качества жизни и жалоб не предъявляла.

Дизурия была зарегистрирована у 33 (56,9%) из 58 женщин: у 24 – наблюдали недержание мочи различного генеза и у 9 - затрудненное мочеиспускание. После операции у 31 из этих 33 больных отмечена полная клиническая эффективность оперативного лечения. У 2 пациенток сохранились явления ургентного недержания мочи, у 3 больных появились de novo симптомы недержания мочи: у 2 пациенток - ургентный тип, у 1 - смешанный тип (сочетание ургентного и стрессового компонента). Эти пациентки перенесли влагалищную экстирпацию матки с последующей кольпоррафией (2 больные), а также кольповагинопексию с использованием сетчатых имплантов (1 пациентка).

У всех 3 (5,2%) пациенток с жалобами на затрудненную дефекацию и констипацию после операции наступило клиническое улучшение. У 1 (1,7%) больной из 58 выявлены впервые возникшие затруднения эвакуаторной способности кишечника после влагалищной экстирпации матки с последующей передней кольпоррафией и кольпоперинеолеваторопластикой.

Анализируя влияние оперативного вмешательства на половую жизнь, мы отметили, что у 17 (65,4%) обследованных имели место сексуальные нарушения, связанные с ГП. 3 больные после экстраперитонеальной кольповагинопексии с использованием сетчатых имплантов отметили ухудшение половой функции, у двух из трех пациенток это было связано с эрозией стенок влагалища.

После коррекции ГП возможно сохранение и появление de novo симптомов, связанных с нарушением мочеиспускания, дефекации, сексуальной жизни. Этот факт подтверждает высказывание о том, что причиной их развития не всегда является опущение тазовых органов.

Как было указано ранее, в литературе имеются разноречивые данные в отношении взаимосвязи полиморфизмов генов COL3A1 и ESR1 с опущением половых органов. С целью выявления корреляции или опровержения теории взаимосвязи ГП с полиморфизмами исследуемых генов мы провели статистический анализ частоты встречаемости мутантных аллелей и полиморфных генотипов (GA) коллагена III типа (COL3A1 rs1800255) и рецептора эстрогена – альфа (ESR1 rs 2228480). Данные представлены на Рисунках 4, 5, 6.

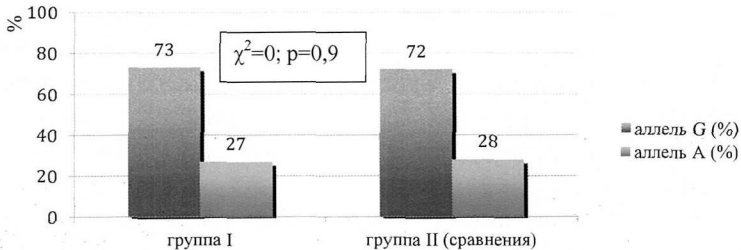


Рисунок 3 – Частота встречаемости аллелей полиморфизма rs1800255 COL3A1 в исследуемых группах

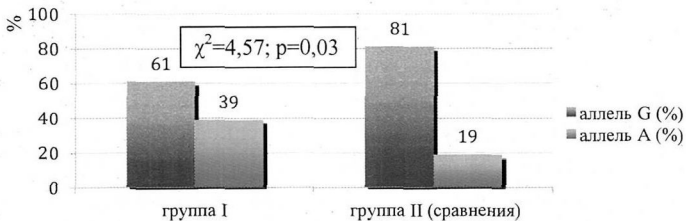


Рисунок 4 – Частота встречаемости аллелей полиморфизма rs2228480 ESR1 в исследуемых группах

* p < 0.05

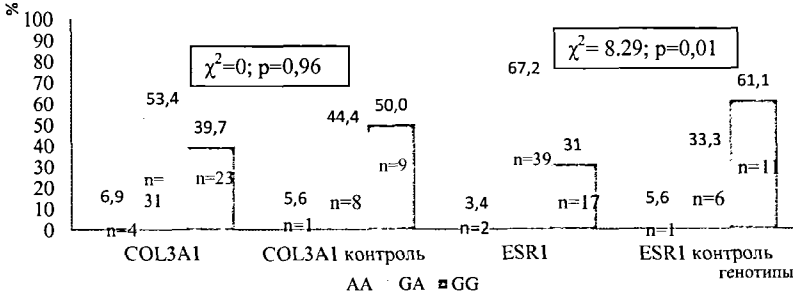


Рисунок 5 – Частота встречаемости генотипов полиморфизмов COL3A1 и ESR1 в исследуемых группах

Из представленных данных (Рисунок 4) видно, что разница в распределении аллелей в гене COL3A1 в исследуемых группах не достоверна: распределение мутантного аллеля (A) в обеих группах статистически не значимо ($\chi^2 = 0$; $p = 0,96$). Анализ количественного распределения аллельных вариантов гена ESR1 (rs 2228480) показал, что частота встречаемости мутантного аллеля (A) в группе больных с ГП достоверно выше по сравнению с группой обследованных без такового ($\chi^2 = 4,57$, $p = 0,03$). Данные представлены на Рисунке 5. При анализе частоты встречаемости полиморфизмов двух исследуемых генов (Рисунок 6) достоверной разницы в частоте встречаемости генотипов коллагена III типа rs1800255 в обследованных группах нами не выявлено ($\chi^2 = 0$; $p = 0,96$). Однако частота встречаемости полиморфного генотипа GA рецептора ESR1 оказалась вдвое выше в основной группе, чем в группе сравнения ($\chi^2 = 8,29$; $p < 0,01$). Следовательно, у больных с ГП доля носителей полиморфизма гена рецептора ESR1 достоверно больше, чем в группе сравнения.

Ввиду того, что в литературе отмечаются факты ассоциации полиморфизма гена COL3A1, вероятно, наши результаты по исследованию данного гена могут быть связаны с недостаточно большой выборкой.

Мы попытались провести анализ зависимости частоты встречаемости полиморфных генотипов GA в генах ESR1 и COL3A1 от степени выраженности ГП. Установлено, что у пациенток с ГП 2 и 3 стадии распределение полиморфных генотипов COL3A1 и ESR1 наблюдается с одинаковой частотой. У 94,4% больных с ГП 4 стадии отсутствуют полиморфные генотипы исследуемых генов, и более чем в половине наблюдений (55,6%) имеется сочетание полиморфных генотипов COL3A1 и ESR1. Вероятнее всего наличие полиморфизмов двух исследуемых

нами генов свидетельствует о возможном развитии более тяжелых форм ГП, особенно в при одновременном их присутствии.

В настоящее время в литературе нет данных по изучению значимости генетических маркеров COL3A1 и ESR1 при рецидивных формах ГП. Нами установлено, что при всех формах рецидивов опущения тазовых органов присутствуют исследуемые нами полиморфизмы генов в различных сочетаниях. У 7 из 11 пациенток при рецидивных формах ГП после выполненных операций выявлено параллельное наличие полиморфных генотипов COL3A1 и ESR1; у всех больных с апикальной формой пролапса гениталий после операции имело место одновременное сочетание полиморфизмов исследуемых генов; во всех наблюдениях с опущением передней стенки влагалища у пациенток обнаружены полиморфные генотипы как COL3A1, так и ESR1.

Учитывая весьма удовлетворительную оценку эффективности применения синтетических материалов (94,7%), мы попытались связать отдаленные результаты хирургической коррекции ГП сетчатыми имплантатами с генетическими изменениями (полиморфизмами COL3A1 и ESR1). Анализ частот встречаемости полиморфизмов двух исследуемых нами генов не выявил различия в распределении полиморфных генотипов у пациенток после пластических операций собственными тканями и после применения сетчатых имплантов. Полученные результаты молекулярно-генетического исследования свидетельствуют о том, что, независимо от наличия генетических маркеров ДСТ (COL3A и ESR1), хирургическая коррекция ГП с помощью сетчатых имплантов позволяет снизить частоту развития рецидивов с 17,9% до 5,3%.

Ввиду того, что дизурия являлась наиболее частым симптомом, сопровождающим ГП, мы провели сопоставление нарушения мочеиспускания различных типов, рассматриваемых в нашем исследовании, с наличием полиморфных генотипов COL3A1 и ESR1. Выявлено, что при ургентном типе недержания мочи в 88,9% присутствуют полиморфизмы обоих исследуемых генов.

Подводя итоги вышесказанного, можно предположить, что полиморфизмы генов COL3A1 и ESR1 являются значимыми маркерами риска развития рецидивных форм ГП и ургентного типа недержания мочи. В целом, в результате исследования было выявлено значительное улучшение анатомического статуса пациенток после проведенных оперативных вмешательств по устранению ГП. Качество жизни пациенток через два года после операции характеризовалось более высоким его уровнем по всем анализируемым параметрам. Эффективность и качество жизни женщин после хирургического лечения пролапса гениталий с использованием синтетических материалов в нашем исследовании оказалась

выше, чем при применении собственных тканей. Применение сетчатых имплантов позволило снизить долю рецидивов с 17,9% до 5,3%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование генетических маркеров в качестве прогностических факторов развития рецидивных форм пролапса гениталий и возникновения недержания мочи после операции для определения алгоритма лечения и улучшения отдаленных результатов оперативного лечения находятся на начальной стадии клинических исследований и имеют благоприятный прогноз на внедрение во врачебную практику.

Подводя итоги проведенного исследования, можно сделать **выводы**:

1. Встречаемость полиморфизма гена рецептора эстрогена – альфа (однонуклеотидной замены гуанина на аденин в 2228480 положении) вдвое выше в группе женщин с генитальным пролапсом, чем в группе сравнения ($\chi^2 = 8,29$; $p=0,01$). Достоверной разницы в частоте встречаемости полиморфизма гена коллагена III типа (однонуклеотидной замены гуанина на аденин в rs2228480 положении) у больных с генитальным пролапсом и без него не выявлено ($\chi^2 = 0$; $p = 0,96$).

2. При всех рецидивных формах генитального пролапса присутствует полиморфный генотип COL3A1 и ESR1. При апикальной форме рецидива пролапса гениталий имеется одновременное наличие полиморфизмов двух исследуемых нами генов.

3. В группе пациенток с генитальным пролапсом и малыми формами дисплазии соединительной ткани полиморфизм гена рецептора ESR1 встречается в 75% наблюдений, у больных основной группы без косвенных признаков ДСТ – в 53%.

4. У всех пациенток с рецидивами генитального пролапса вне зависимости от объема и выбора метода операции присутствуют полиморфные генотипы COL3A3 и ESR1 в различных сочетаниях: полиморфизм COL3A1 и эстрогена – альфа – 63,6%, COL3A3 – 9,1%, ESR1 – 27,3%.

5. Генетические изменения (нарушения) в этиологии дисплазии соединительной ткани, в частности генитального пролапса, являются основанием для использования сетчатых имплантов: эффективность операций с применением синтетических материалов повышается с 82,1% до 94,7% по сравнению с пластическими операциями за счет собственных тканей.

Полученные результаты нашего исследования помогли нам сформулировать следующие **практические рекомендации**:

1. У пациенток с генитальным пролапсом перед операцией необходимо обращать внимание на косвенные признаки (малые формы) ДСТ: фасциальные, апоневротические дефекты передней брюшной стенки и опорно-двигательного аппарата (вентральные, пупочные, паховые, межпозвоночные грыжи, коксартроз, спондиллоатроз).

2. При выявлении клинических и генетических маркеров ДСТ у пациенток с генитальным пролапсом методом выбора является использование синтетических имплантов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Полиморфизм генов рецептора коллагена III типа (COL3A1) и эстрогена альфа (ESR1) у женщин с пролапсом органов малого таза / Л.Х. Бехбудова, К.Ю. Караева, Е.Н. Карева, Г.М. Савельева [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т.13. – №4. – С.12–18.

2. Ли, Е.С. Результаты оперативного лечения генитального пролапса. Значение полиморфизмов генов коллагена III типа и рецептора эстрогена альфа / Е. С. Ли, Л.М. Каппушева, К.Ю. Караева // Доктор. Ру. Гинекология Эндокринология. – 2015. – №11 (112). – С.29–34.

3. Ли, Е.С. Генетическая детерминанта как фактор риска развития рецидивов генитального пролапса. Полиморфизм генов коллагена III типа и рецептора эстрогена – альфа / Л.М. Каппушева // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: Сб. тезисов XXIX Международный конгресс с курсом эндоскопии [Электронный ресурс]. – М., 2016 – С. 55 – 56. – Режим доступа:

http://mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/thesis_nt2016.pdf

ГЕНИТАЛЬНЫЙ ПРОЛАПС. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ КОЛЛАГЕНА III ТИПА И РЕЦЕПТОРА ЭСТРОГЕНА – АЛЬФА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

ЛИ ЕВГЕНИЯ СЕРГЕЕВНА

(Россия)

Диссертационное исследование посвящено изучению генитального пролапса в рамках клинических и фундаментальных молекулярно-генетических исследований. Определена роль генетических детерминант в генезе опущения половых структур, в том числе в развитии рецидивных форм генитального пролапса. Установлена значимость генетических маркеров (полиморфизмов генов коллагена III типа (COL3A1) и рецептора эстрогена альфа (ESR1) в прогнозировании эффективности хирургической коррекции тазового дна,

доказана взаимосвязь формирования ургентного типа недержания мочи с одновременным присутствием полиморфизмов гена COL3A1 и ESR1. Обоснована целесообразность применения синтетических имплантов у пациенток с генитальным пролапсом при наличии стигм недифференцированной дисплазии соединительной ткани и полиморфизмов генов как COL3A1, так и ESR1.

**GENITAL PROLAPSE. THE GENE POLYMORPHISMS IN TYPE III
COLLAGEN AND IN ESTROGEN RECEPTOR ALPHA AND THE
EFFECTIVENESS OF SURGICAL TREATMENT**

Li Evgeniya Sergeevna
(Russia)

This study was focused on the role of clinical and molecular-genetic mechanisms, such as gene polymorphisms of type III collagen (COL3A1) and estrogen receptor alpha (ESR1), in pelvic organ prolapse. Gene polymorphisms of COL3A1 and ESR1 were both shown to be linked to pelvic organ prolapse, its recurrent cases and imperative urinary incontinence. The presence of gene polymorphisms in COL3A1 and ESR1 were both significant in predicting the effectiveness of surgical management and they might be used as genetic markers for recurrent cases of apical prolapse and imperative urinary incontinence. It was determined the high effectiveness of using the vaginal mesh procedure of patients with connective tissue dysplasia symptoms and the carriage of COL3A1 and ESR1 gene polymorphisms.

Подписано в печать: 01.07.2016
Объем: 1,0 п.л.
Тираж 70 экз. Заказ № 075
Отпечатано в типографии «Реглет»
119526, г.Москва, пр-т Вернадского, д.39
(495) 363-78-90; www.reglet.ru