

ЧАСТОТА НОСИТЕЛЬСТВА АЛЛЕЛЕЙ PL-AI И PL-AP ГЕНА GPIIIa ПРИ ПРОЛАПСЕ ГЕНИТАЛИЙ И ЕГО СОЧЕТАНИИ С НЕДЕРЖАНИЕМ МОЧИ**М.Р. АТОЯН, В.Е. РАДЗИНСКИЙ, И.М.ОРДИЯНЦ**

Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии

Российский университет дружбы народов

ул. Миклухо-Маклая, 8, Медицинский факультет, 117198 Москва, Россия

Работа посвящена определению клинической информативности носительства аллеля PL-AI гена GPIIIa у женщин с пролапсом гениталий и его сочетанием с недержанием мочи для прогнозирования и доклинической диагностики. В результате получены новые данные о значении наследственных факторов риска в возникновении и развитии пролапса гениталий. Изучена роль аллельного распределения гена GPIIIa и доказана возможность использования диагностического теста на носительство аллеля PLAI гена GP IIIa в качестве информативного маркера для прогнозирования возможного развития пролапса гениталий у женщин.

Опущение и выпадение внутренних половых органов является распространенной патологией, которая практически всегда сопровождается дисфункцией мочевого пузыря. Пролапс гениталий наблюдается у 15-30% женщин, а у женщин старше 50 лет частота пролапса возрастает до 40% [3, 1, 4]. Одной из основных проблем при пролапсе гениталий остается проблема недержания мочи у женщин. По данным II Российской научно-практической конференции «Недержание мочи у женщин: диагностика, лечение, результаты» (2001) жалобы на стрессовое недержание мочи предъявляли 39,2% больных с пролапсом гениталий, что обуславливает повышенный интерес к данной категории больных.

Принимая во внимание то, что, во-первых, стрессовая инконтиненция мочи является одной из самых частых жалоб, предъявляемых больными с генитальным пролапсом [5], а, во-вторых, в свою очередь, развитие стрессового недержания мочи невозможно без той или иной степени нарушения анатомии тазовых органов [6, 7], вопросы этиологии, патогенеза, взаимовлияния этих патологических процессов, а также их лечение целесообразно рассматривать параллельно.

В современной литературе имеются достаточно разноречивые сведения о пролапсе гениталий (от одного до 45 - 50 % в популяции). Так, по данным американских авторов, частота опущения и выпадения внутренних половых органов составляет всего 1 - 2 % [11, 13, 14]. В развивающихся странах эти цифры достигают гораздо больших величин. В Индии, например, пролапс гениталий наблюдается у 85 % женского населения старше 55 лет, в Сирии - у 12% [11]. В нашей стране число больных пролапсом гениталий среди всех гинекологических больных составляет от 15 % до 30 %. [1, 2, 7].

Причины развития опущения и выпадения половых органов многообразны. На протяжении более 100 лет клиницисты пытаются понять этиологию и патогенез данного заболевания, предложено множество теорий, но ни одна из них не может полностью объяснить всех причин этой патологии.

Выпадение половых органов - полиэтиологическое заболевание, основу которого составляют дистрофия и несостоятельность связочного аппарата матки и мышц тазового дна [14]. К факторам, способствующим формированию несостоятельности мышц тазового дна, относят патологические роды, эстрогенную недостаточность, возрастные изменения в мышечной и соединительной тканях, а также ряд экстрагенитальных заболеваний и неблагоприятные социальные условия [11, 14]. Вместе с тем пролапс гениталий может наблюдаться после нормальных родов (2,7%) и даже после операции кесарева сечения (0,9%) спустя семь лет после родов. В литературе отмечены факты развития пролапса у нерожавших женщин и даже девушек [10]

Генетическим факторам, предрасполагающими к возникновению опущения и выпадения половых органов, в последнее время уделяется особое внимание. Современные представления о генетической составляющей мультифакторных заболеваний сложились

во многом на основе сформулированной в 60-е годы XX века концепции подверженности, или наследственного предрасположения [12]. Согласно этой парадигме, подверженность к той или иной болезни обусловлена сочетанием в генотипе индивида определенных аллельных вариантов генов, формирующих неблагоприятный наследственный фон, реализующийся при взаимодействии с факторами среды патологическим фенотипом.

Исследования некоторых авторов показали, что пролапс гениталий может быть следствием дисплазии соединительной ткани (ДСТ), генетически обусловленного дефекта. При этом было показано, что чем более выраженными были проявления ДСТ на полиорганном уровне, тем более тяжелыми формами был представлен пролапс гениталий. Чем более выраженными были проявления ДСТ, тем чаще имели место быстрые и стремительные роды, но и тем раньше формировался пролапс после родов. Таким образом, авторы считают, что роды являются лишь провоцирующим фактором, запускающим весь механизм формирования пролапса гениталий, а степень тяжести пролапса и сроки его возникновения находятся в прямой зависимости от выраженности клинических проявлений ДСТ на полиорганном уровне [8, 9].

Таким образом, в научной литературе проблема пролапса гениталий и недержания мочи представлена достаточно широко. Тем не менее, ряд аспектов этиопатогенеза остается дискуссионным и малоизученным, что диктует необходимость продолжения исследований в этой области. Представляются актуальными исследования, направленные на выявление генетических детерминант, определяющих развитие пролапсов гениталий и недержания мочи

Цель исследования: определить клиническую информативность носительства аллеля PL-A1 гена GPIIIa у женщин с пролапсом гениталий и его сочетанием с недержанием мочи для прогнозирования и доклинической диагностики этих осложнений.

Материал и методы исследования. Проведено комплексное обследование 120 женщин, которые были распределены в две основные группы: 64 женщины с пролапсом гениталий (I группа) и 56 с пролапсом гениталий в сочетании с недержанием мочи (II группа).

Для сбора и систематизации анамнестических данных и результатов обследования автором была разработана индивидуальная карта обследуемой с унифицированной анкетой-опросником. Всем пациенткам проводился детальный анализ преморбидного фона, наследственности, перенесенных и сопутствующих соматических и гинекологических заболеваний, особенностей менструальной и генеративной функций, характера контрацепции.

Состояние репродуктивной системы оценивали на основании анализа результатов комплекса диагностических мероприятий: детального клинического обследования, трансабдоминального и трансвагинального ультразвукового сканирования органов малого таза, расширенной кольпоскопии.

Специальные методы исследования.

Исследование периферической крови для определения генотипа по гену GPIIIa. Генетический анализ проводили методом полимеразной цепной реакции с последующей обработкой полученных фрагментов рестрикционной эндонуклеазой MspI.

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием пакета программ STATISTICA v5.5 для Windows-2000 компании StatSoft ® Inc., США. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента. За достоверную принимали разность средних при $p < 0,05$ ($t > 2$). Для выяснения связей между сравниваемыми категориями использовали коэффициенты корреляции Пирсона (для параметрических вариантов) и Спирмена (для непараметрических показателей).

Результаты проведенных исследований.

Исследование аллельного распределения гена GPIIIa проведено у 41,6% женщин. По данным различных авторов, среднепопуляционная частота встречаемости аллеля PLA1 гена GPIIIa составляет 85,5%, а аллеля PLA2 гена GPIIIa составляет в среднем 14,5 % (Е.

В. Карпова, 2000). Среднепопуляционная частота генотипов гена GPIIIa и распределение аллелей гена GPIIIa у больных с пролапсом гениталий и их сочетанием с недержанием мочи представлены в табл. 1.

Таблица 1

Исследование аллельного распределения гена GPIIIa

№ п/п	Группы	N	Гомозиготы A1A1		Гетерозиготы A1A2		Гомозиготы A2A2		Частота аллеля PLA1	Частота аллеля PLA2
			абс.	%	абс.	%	абс.	%	%	%
Среднее значение для населения Москвы				73,1		24,8		2,1	85,5	14,5
I	Пролапс гениталий	25	15	60	10	40	0	0	30*	20*
II	Пролапс гениталий в сочетании с недержанием мочи	25	19	76	5	20	1	4	38*	12*
	Всего	50							68	32

Примечание: * значимые отличия от популяционных $p < 0,05$.

Как показывают приведенные в таблице данные, 30% пациенток с пролапсом гениталий являлись гомозиготами по аллелю PLA1, а в группе пациенток с пролапсом гениталий в сочетании с недержанием мочи частота генотипа A1A1 составила 38% (за 100% взято общее количество обследованных женщин).

Таким образом, частота встречаемости аллеля PLA1 гена GPIIIa у пациенток с различными формами пролапса гениталий составила 68%, а наличие в генотипе аллеля PLA2 выявлено у 32% обследованных пациенток.

Резюме. Пролапс гениталий и его сочетание с недержанием мочи у женщин относится к заболеваниям мультифакторной природы: наследственные факторы, обменные и сосудистые нарушения, осложненное течение и травмы в родах.

Ведущее значение в возникновении пролапса гениталий женщин принадлежит наследственным факторам. Носительство аллеля PLA1 гена GPIIIa позволяет отнести пролапс гениталий к генетически детерминированным заболеваниям.

Литература

1. Адамьян Л.В., Аскольская С.И., Джабраилова С.Ш., Блинова М.А. Лапароскопический, лапаротомический и влагалищный доступы коррекции несостоятельности мышц тазового дна и стрессового недержания мочи// В кн. Эндоскопия в гинекологии.-М., 1999. - С.499-503.
2. Глебова Н.Н., Трубин А.С., Латыпов А.С., Трубина Т.Б. Опушение и выпадение внутренних гениталий женщин. Уфа.,1997. - С. 176

3. З.Краснопольский В.И., Буянова С.И., Попов А.А. Абдоминальные, лапароскопические и сочетанные методы хирургического лечения недержания мочи при напряжении. // Акушерство и гинекология. - 1996. - №5. - С.12-15.
4. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Ханзадян М.Л. Влияние лапароскопической, лапаротомической и влагалищной гистерэктомии на анатомо-функциональное состояние мочевыделительной системы // В кн. Эндоскопия в диагностике, лечении и мониторинге женских болезней. - М., 2000. - С. 248-255.
5. Макаров О.В., Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г., Медведев С.Н. Комбинированное оперативное лечение генитального пролапса // Акушерство и гинекология. - 2000. - №1. - С. 40-44.
6. Пушкарь Д.Ю. Диагностика и лечение сложных и комбинированных форм недержания мочи у женщин // Дисс. докт. мед. наук. - М., 1996. - С.258.
7. Пушкарь Д.Ю. Диагностика и лечение сложных форм недержания мочи у женщин // Акушерство и гинекология. - 2000. - № 1. - С. 3-7
8. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Пласкина Н.Д., Паниткова О.В., Жданова Л.И., Демина О.А., Позасов А.Г. Эндоскопия в диагностике и лечении гинекологических заболеваний // В кн. Эндоскопия в диагностике, лечении и мониторинге женских болезней. - М., 2000. - С.102-104
9. Савельева Г.М., Краснопольский В.И. XVI Международный конгресс Всемирной ассоциации акушеров и гинекологов (Вашингтон, 3-8 сентября 2000 г.) // Акушерство и гинекология. - 2001. - №2. - С.62-63.
10. Смольнова Т.Ю. Патогенетическое обоснование выбора метода хирургической коррекции пролапса гениталий у женщин репродуктивного возраста: Дис... канд. мед. наук. - М., 1999.
11. Созанский А.М. Хирургическая реабилитация женщин, страдающих опущением и выпадением внутренних половых органов // Автореф. дисс. докт. мед. наук. - Киев, 1998. - 36 с.
12. Carley M. E., Turner R.J., Scott D.E., Flexander J.M. Obstetric history in women with surgically corrected adult urinary incontinence or pelvic organ prolapse // J. Am. Assoc. Of Gynec. Laparosc. - 1999. V.6. - №1. - P. 85-89.
13. Falconer C., Ekman- Ordeberg G., Ulmsten U., Westergren- Thorsson G., Barchan R., Malmstron F. Changes in parauretral connective tissue in stress-incontinent women after menopause // Acta Obstet. Gynecol. Scand. - 1998. - V.77. - №1 - P. 95-100
14. Liu C. Y. Лапароскопическое лечение стрессового недержания мочи // В кн. Лапароскопия и гистероскопия в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. - М., 1998. - С. 440-473.
15. Maleka- Rabe A., Wallwiener D., Grischke E.M., Solomaer E., Bastert G. Longterm outcome of incontinence and prolapse surgery with reference to multiple endogenous and exogenous risk factors for the female pelvic floor // Zentralbl. Gynakol. - 1998. - №120 (4) . - P. 176-182.

PREVALENCE OF THE GENE GPIIIa PL-AI AND PL-AII ALLELE IN GENITAL ORGANS PROLAPSE COMBINED WITH URINARY INCONTINENCE

M.R. ATOYAN, V.E. RADZINSKY, I.M. ORDYANTS

Department of Obstetrics and Gynaecology with course of Perinatology
Peoples' Friendship University of Russia
8, Miklukho-Maklaya st., Medical Faculty, 117198 Moscow, Russia

The work was aimed at determining the clinical informative value of the carrier state of the gene GPIIIa PL-AI allele in women with genital organs prolapse combined with urinary incontinence, for predicting and making the preclinical diagnosis. The obtained findings gave new data on significance of the hereditary risk factors in the origin and development of genital prolapse. We also studied the role of the allelic distribution of the GPIIIa gene, and proved a possibility of using the diagnostic test for the gene GPIIIa PL-AI allele carrier state as an informative marker for prediction of potential development of genital prolapse in women.