

Полиморфизм гена *NAT2* как предиктор рецидивов после хирургического лечения пролапса тазовых органов

Обоснование. Пролапс тазовых органов (ПТО) — наиболее частое заболевание: число случаев в структуре гинекологической патологии составляет от 28 до 38,9% и продолжает увеличиваться. Большинство исследований посвящено разработке различных видов оперативного лечения распространенных форм пролапса (POP-Q III–IV), однако наличие большого количества вариантов хирургических вмешательств (около 400) в сочетании с высоким процентом их осложнений, а также высокой частотой рецидивов свидетельствуют о действительной сложности решения данной проблемы. Увеличение распространения ПТО среди пациенток репродуктивного возраста связывают с высокой частотой дисплазии соединительной ткани в популяции. В настоящее время большое значение уделяется изучению генов, контролирующих метаболизм соединительной ткани. Имеются данные о наличии генетически детерминированного нарушения катаболизма соединительной ткани вследствие полиморфизма гена *NAT2*, увеличивающего вероятность развития ПТО примерно в 2 раза. Наличие так называемого медленного ацелирования гена *NAT2*, обусловленного точечными мутациями, определяет преобладание скорости распада коллагена над его синтезом. В связи с этим возникает необходимость расширения представления о патогенезе заболевания и разработки подходов к прогнозированию возникновения рецидивов хирургического лечения, выбора правильной и своевременной тактики лечения. **Цель исследования** — изучить значение генетического полиморфизма *NAT2* как одного из возможных предикторов рецидивов после хирургического лечения пролапса тазовых органов. **Методы.** В проспективное когортное клиническое исследование было включено 140 женщин репродуктивного периода с ПТО II–III стадии по классификации POP-Q в возрасте от 28 до 42 лет, которым проводилось обследование и лечение в период с 2008 по 2014 г. Всем 140 (100%) пациенткам было выполнено хирургическое лечение ПТО, включавшее кольпоперинеорафию с леваторопластикой, у больных со стрессовым недержанием мочи (12,9%) — в сочетании с петлевой уретропексией трансобтураторным доступом (Transobturator Vaginal Tape, TVT-O). Отдаленные результаты эффективности лечения оценивали через 3–5 лет. Вычислен относительный риск связи наличия точечных мутаций гена *NAT2* с отдаленными результатами хирургического лечения. **Результаты.** Полученные данные свидетельствуют о том, что частота встречаемости точечных мутаций гена *NAT2* у пациенток с ПТО в группе неэффективного лечения была более чем в 2 раза выше и составила 61,8% против 30,6% в группе эффективного лечения. **Заключение.** Полученные в ходе настоящего исследования данные свидетельствуют о том, что носительство точечных мутаций в гене *NAT2*, определяющих преобладание катаболизма коллагена над его синтезом, является прогностически неблагоприятным фактором как наличия распространенных форм пролапса гениталий, так и предиктором рецидивов после хирургического лечения.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, ген *NAT2*, рецидивные формы.

(Для цитирования: Дубинская Е.Д., Колесникова С.Н., Хамошина М.Б., Лебедева М.Г., Союнов М.А., Костин И.Н., Сохова З.М. Полиморфизм гена *NAT2* как предиктор рецидивов после хирургического лечения пролапса тазовых органов. Вестник РАМН. 2017;72 (6):466–472. doi: 10.15690/vramn901)

Обоснование

Пролапс тазовых органов (ПТО) — одна из наиболее частых форм патологии тазового дна — представляет собой серьезную медико-социальную проблему среди женщин всех возрастных групп [1–3]. Развитие ПТО в случае выраженных его форм может сопровождаться недержанием мочи и кала, хроническим болевым синдромом, сексуальной дисфункцией, формированием фистул, инфекционными осложнениями, что в существенной степени снижает качество жизни, связанное со здоровьем, приводит к социальной изоляции, а также к развитию потенциально опасных для жизни осложнений [4].

Развитие ПТО начинается, как правило, в репродуктивном возрасте, зачастую уже после первых родов. В мировой литературе представлены данные о наличии пролапса более чем у половины рожавших женщин. Но ранние формы пролапса имеют крайне скудную специфическую симптоматику, что замедляет своевременную диагностику вследствие поздней обращаемости пациенток [5]. Зачастую только при появлении существенных изменений и жалоб, ухудшающих качество жизни, пациентка обращается к врачу [2]. Для пациенток ре-

продуктивного возраста с ранними стадиями пролапса тазовых органов характерны высокая частота бактериального вагиноза и рецидивирующих вагинитов (89,2%), заболеваний шейки матки (63,3%), в том числе ее дисплазии (20,0%), сексуальной дисфункции, в частности диспареунии (51,4%), и родового травматизма (50,8%), при этом выявлено отсутствие достоверной взаимосвязи развития пролапса с паритетом (до 3 родов). При этом ни пациентки, ни врачи часто не связывают вышеуказанные жалобы с наличием пролапса гениталий.

Основным методом лечения пролапса гениталий является хирургическая коррекция, при этом частота повторных операций, по некоторым данным, составляет от 13 [6] до 43,47% [7] и максимально высока у женщин в постменопаузе, а также при наличии опущения всех трех компартментов влагалища [6].

В 2016 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA, США) предложило считать сетчатые имплантаты для реконструктивно-пластической хирургии тазового дна средствами высокого риска, т.е. представляющими опасность для здоровья [8]. В этой связи вновь актуально использование нативных тканей для

лечения ПТО, в связи с чем некоторые авторы считают их первой линией выбора [9]. Анализ данных литературы установил, что склонность человека к различным заболеваниям определяется так называемыми генами предрасположенности [10].

В настоящее время выявлено, что одними из основных ферментов синтеза соединительной ткани являются лизилоксидаза и N-ацетилтрансфераза (NAT). Существуют два типа NAT — N-ацетилтрансфераза 1 (NAT1) и N-ацетилтрансфераза 2 (NAT2), их гены располагаются в области 8p21,3-p23,1. При низкой активности ферментов изменяются протеин-полисахаридные комплексы матриц соединительной ткани. Неметаболизированные субстраты NAT2 способны блокировать медьзависимую лизилоксидазу — фермент, стабилизирующий структуру коллагена и эластина в соединительной ткани [11]. Активность NAT2 генетически детерминирована и наследуется по аутосомно-доминантному типу. Известно, что индивидуальные различия в метаболическом статусе могут существенно влиять на предрасположенность к различным заболеваниям, а также и на восприимчивость к лечению. Одной из важных метаболических реакций является ацетилирование, опосредуемое N-ацетилтрансферазой. N-ацетилтрансфераза — конституциональный фермент, по активности которого в организме люди делятся на две группы — с фенотипом быстрого и фенотипом медленного ацетилирования. Клеточные и волокнистые элементы соединительной ткани погружены в основное внеклеточное вещество (протеогликаны), метаболизм которых определяется ферментом N-ацетилтрансферазой. У людей с фенотипом быстрого ацетилирования биосинтез внеклеточного компонента соединительной ткани превалирует над ее катаболизмом, вследствие чего процесс образования спаечных сращений превалирует над

процессом их лизиса. И, наоборот, у людей с фенотипом медленного ацетилирования замедлен биосинтез [12]. Много работ в современной литературе посвящено изучению генов, контролирующих процессы метаболизма соединительной ткани, но в доступной литературе имеются лишь немногочисленные работы, свидетельствующие о наличии генетически детерминированного нарушения катаболизма соединительной ткани вследствие полиморфизма гена *NAT2*, увеличивающего вероятность развития ПТО примерно в 2 раза. Наличие так называемого медленного ацетилирования гена *NAT2*, обусловленного точечными мутациями, определяет преобладание скорости распада коллагена над его синтезом [13]. Таким образом, анализ литературных источников показал недостаточную изученность экспрессии генов и активности ферментных систем в метаболизме соединительной ткани и их роли в патогенезе ПТО.

Цель исследования — изучить значение генетического полиморфизма *NAT2* как одного из возможных предикторов рецидивов после хирургического лечения пролапса тазовых органов.

Методы

Дизайн исследования

Одноцентровое обсервационное проспективное нерандомизированное когортное контролируемое исследование.

Критерии соответствия

Критериями включения в исследование явились наличие пролапса II–III стадии по стандартизированной классификации пролапса гениталий (Pelvic Organ

E.D. Dubinskaya, S.N. Kolesnikova, M.B. Khamoshina, M.G. Lebedeva,
M.A. Sounov, I.N. Kostin, Z.M. Sokhova

RUDN University, Moscow, Russian Federation

***NAT2* Gene Polymorphism as a Predictor of Failure for Surgical Treatment of Pelvic Organ Prolapse: Results of a Prospective Cohort Clinical Study**

Background: Pelvic organ prolapse (POP) is the most frequent disease component in the structure of gynecological pathology (from 28 to 38.9%) and its incidence is increasing. Most of the research studies were initiated to develop various kinds of operative treatment for common prolapse cases (POP-Q III–IV); however, a large number of surgical interventions associated with a high percentage of complications and a high rate of relapses confirm the difficulty for problem-solving. In this regard, there is a need to expand ideas about the pathogenesis of the disease and develop approaches to the prediction of recurrence surgical treatment, choosing the correct and timely treatment strategy. Currently, great importance is given to the study of genetic control of connective tissue metabolism. The evidence demonstrated that polymorphism of *NAT2* gene results in genetically determined disorders of connective tissue catabolism which increases the possibility of disease development approximately in 2 times. Point mutations in *NAT2* lead to the so-called slow-acetylation which determines the predominance of the decay rate of collagen over its synthesis. **Aim:** Analyze the significance of *NAT2* polymorphism as a predictor for failure of surgical treatment of pelvic organ prolapse. **Materials and methods:** The prospective cohort clinical trial enrolled 140 women of the reproductive age (from 28 to 42 y.o.) with symptomatic prolapse (POP-Q Stage II–III) who were examined and received treatment in the period from 2008 to 2014. All patients underwent surgical treatment of POP. The treatment included colpoperineorrhaphy with levatorplasty. In 12.9% of patients who had stress urinary incontinence — in combination with a loop urethropexies transobturatory access (Transobturator Vaginal Tape, TVT-O). Long-term results of treatment effectiveness were assessed in 3–5 years. **Results:** The findings revealed that the incidence rate of point mutations of *NAT2* gene was >2-fold higher in patients with POP included in the ineffective treatment group (61.8%) if compared to the rate registered in the effective treatment group (30.6%). **Conclusions:** The obtained data indicate that the presence of point mutations in *NAT2* gene is a poor prognostic factor for general types of genital prolapse and a predictor for failure of surgical treatment.

Key words: *NAT2* gene polymorphism, pelvic organ prolapse, recurrence of pelvic organ prolapse.

(For citation: Dubinskaya ED, Kolesnikova SN, Khamoshina MB, Lebedeva MG, Sounov MA, Kostin IN, Sokhova ZM. *NAT2* Gene Polymorphism as a Predictor for Failure of Surgical Treatment of Pelvic Organ Prolapse: Results of a Prospective Cohort Clinical Study. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72 (6):466–472. doi: 10.15690/vramn901)

Prolapse Quantification, POP-Q); репродуктивный возраст; желание женщины проводить обследование и лечение по поводу пролапса; реализованная репродуктивная функция.

Критерии исключения из исследования: пациентки с эндокринными нарушениями; пациентки с бесплодием; нежелание женщины проводить обследование и лечение по поводу пролапса.

Условия проведения

Исследование проведено на базе 2-го гинекологического отделения ГКБ им. С.С. Юдина (ГКБ № 79) г. Москвы (клиническая база кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР «РУДН») и Университетской группы клиник «Я здорова» (клиническая база кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР «РУДН»).

Продолжительность исследования

Обследование и хирургическое лечение пролапса проводилось с 2008 по 2014 г. Сроки послеоперационного наблюдения составили от 3 до 5 лет. Оценка результатов проводили через 1 мес, 6 мес, 1 год, 3–5 лет.

Описание медицинского вмешательства

Для выполнения передней и задней кольпорафии была использована методика, описанная М. Баггишем и М. Каррамом [14]: укрепление пузырно-шеечной фасции путем наложения отдельных швов и аппликации фасции вначале по средней линии в области уретровезикального соединения, а затем в области основания мочевого пузыря, что обеспечивало поддержку шейки мочевого пузыря. В зависимости от степени пролапса накладывали один или два ряда швов, используя рассасывающиеся викриловые нити 2/0. Если выявлялись паравагинальные дефекты, использовали методику двухточечной коррекции паравагинального дефекта, при которой латеральный край оторванной фасции фиксировался отдельными швами к верхнему отделу передней стенки влагалища. Затем на переднюю стенку влагалища накладывали непрерывный шов рассасывающейся нитью 3/0. В результате обеспечивалась хорошая поддержка передней стенки влагалища с восстановлением паравагинальных дефектов. Традиционная задняя кольпорафия включает леваторопластику, перед выполнением которой выделяют периректальную фасцию и мобилизуют края бульбокавернозных мышц. Для коррекции ректоцеле идентифицировали дефекты прямокишечно-влагалищной фасции (продольные, поперечные, косые). Края дефектов сшивали в продольном или поперечном направлениях отдельными рассасывающимися нитями 2/0. Подход к леваторопластике был индивидуальным в зависимости от степени расхождения мышц. Как известно, целью леваторопластики является уменьшение промежутка между разошедшимися мышцами и уменьшение входа во влагалище, устранение его зияния. Для этого накладывали несколько швов (от 1 до 3) в горизонтальном направлении, соединяющих леваторы по средней линии, и формировали вход во влагалище, пропускающий 2 пальца хирурга. Таким образом, мы увеличивали высоту сухожильного центра, создавали заднюю спайку, поддерживающую заднюю стенку влагалища и обеспечивали адекватную емкость влагалища. Оперативное лечение выполняли под спинальной анестезией. Интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений (ранение мочевого пузыря, образование гематом в области операционной зоны

или под кожей, острая задержка мочи при установлении петли) не выявлено ни в одном случае. Все оперативные вмешательства выполнены в первую фазу менструально-го цикла одним хирургом.

Исходы исследования

Основной исход исследования: конечной точкой считался рецидив пролапса или его отсутствие в течение 5 лет наблюдения. Конечной суррогатной точкой считали анатомические характеристики тазового дна, полученные при его ультразвуковом исследовании.

Методы регистрации исходов

Обследование пациенток включало стандартный клинический комплекс исследований, оценку мышц тазового дна и их тонуса по методике В.Е. Радзинского [2].

Для объективной оценки метаболизма соединительной ткани были проанализированы точечные мутации гена *NAT2* у пациенток в зависимости от эффективности проведенного лечения. Материалом для этого исследования служили образцы ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови пациенток. В качестве консерванта использовали 1 мл 0,5М ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), pH 8.0.

Для оценки степени ПТО применяли систему классификации POP-Q [15]. Клинический диагноз формулировался согласно статистической классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Пациенткам проводилось трансвагинальное, транслабиальное и трансперинеальное ультразвуковое исследование на аппарате Voluson E8 Expert (GE Healthcare, США) с использованием высокочастотного внутривагинального датчика с частотами сканирования 4,5–11,9 МГц 4D. Ультразвуковое исследование и эхографическая оценка строения структур тазового дна осуществлялись по общепринятым методикам трансвагинального сканирования [16].

Этическая экспертиза

Проведена этическая экспертиза протокола исследования (протокол № 10 от 20.02.2012, комитет по этике Медицинского института РУДН). При госпитализации пациентки подписывали информированное согласие, в котором отмечено, что данные из истории болезни могут использоваться в научных целях.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных была выполнена на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows v. 8.0 (StatSoft Inc., США).

Количественные показатели при нормальном распределении данных представлены в виде среднего значения (M) \pm среднее квадратическое отклонение (SD), в случае неподчинения закону нормального распределения — в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q1-Q3$); качественные данные — в виде количества и частоты (%).

Перед проведением сравнительного анализа количественных данных в исследуемых группах определяли вид распределения данных (тест Колмогорова–Смирнова, графический анализ данных). При нормальном виде распределения данных для оценки различий в группах применялись методы параметрической статистики (t -критерий Стьюдента). При отсутствии нормального распределения данных применялись методы непараметрической статистики — U -тест Манна–Уитни.

При оценке качественных признаков использовался критерий χ^2 Пирсона. В случае если абсолютные частоты в клетках таблицы сопряженности были менее 10, использовали поправку Йейтса на непрерывность. При условии, когда объем выборки не превышал 5 случаев, использовали точный критерий Фишера для небольших выборок. В случае невозможности использовать критерий χ^2 применялся критерий Стьюдента для долей, в том числе поправка для конечных точек (0 или 100%).

Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (95% уровень значимости).

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование было включено 140 женщин репродуктивного периода со II–III стадиями ПТО, оцененных с помощью классификации POP-Q, в возрасте от 28 до 42 лет, которым в период с 2008 по 2014 г. проводилось обследование и хирургическое лечение пролапса. Всем 140 (100%) пациенткам было выполнено хирургическое лечение ПТО, включавшее кольпоперинеорафию с леваторопластикой, у больных со стрессовым недержанием мочи (12,9%) — в сочетании с петлевой уретропексией трансобтураторным доступом.

По результатам оценки отдаленных результатов лечения через 3–5 лет больные были разделены на 2 группы — эффективного и неэффективного лечения. Лечение считали эффективным у тех пациенток, у которых по итогам лечения были выявлены 0–I стадия ПТО (уменьшение ПТО как минимум на одну стадию), отсутствие клинических симптомов пролапса и зияния половой щели. Лечение признавали неэффективным, если диагностировали II–III стадию ПТО (сохранение или увеличение ПТО как минимум на одну стадию) или прогрессирование в более тяжелые стадии (III–IV). Отдаленные результаты эффективности лечения, оцененные через 3–5 лет, включали анализ жалоб пациенток, а также анатомических соотношений при клиническом осмотре, проведение функциональных проб и ультразвукового исследования.

Для объективной оценки метаболизма соединительной ткани у всех пациенток был проведен анализ наличия или отсутствия точечных мутаций гена *NAT2* в зависимости от эффективности проведенного лечения.

Пациентки были сопоставимы по возрасту: средний возраст пациенток составил $39,2 \pm 2,6$ года. Большинство женщин имели отягощенную наследственность по изучаемому заболеванию. Так, наличие ПТО у родственников первой линии выявлено у 69/140 (49,3%) женщин. Проведенное исследование позволило установить, что количество родов не оказывает существенного влияния на формирование ПТО. У всех пациенток в анамнезе преобладали вагинальные роды в сочетании с высокой частотой родового травматизма (у 82/140; 58,6%). Опухоли и опухолевидные образования (миома матки, эндометриоз, кисты яичников различного генеза в анамнезе) отмечены в 39 (27,9%) случаях ($p > 0,05$).

Основные результаты исследования

Через 3–5 лет после проведенного лечения у 101/140 (72,1%) пациентки отмечено улучшение состояния промежности: при осмотре у них выявлена 0–I стадия ПТО; в 39 (27,9%) случаях, напротив, наблюдали прогрессирование симптомов заболевания (POP-Q III–IV стадии). При этом группу эффективного лечения составили

82/101 (81,2%) пациентки, прооперированные на стадии POP-Q II, и 19/101 (18,8%) женщин с исходной стадией POP-Q III. В группу неэффективного лечения вошли 14/39 (35,9%) женщин, прооперированных на стадии POP-Q II, и 25 (64,1%) женщин с исходной стадией POP-Q III.

Учитывая цели исследования, проанализирована частота встречаемости точечных мутаций гена *NAT2* в аллелях *c.341T>C*, *c.481C>T*, *c.590G>A*, *c.857G>A* и *c.803A>G* у пациенток в зависимости от эффективности проведенного лечения ПТО (табл.). В целом выявлено, что частота встречаемости гетерозиготных точечных мутаций гена *NAT2* в аллельных вариантах *c.341T>C*, *c.481C>T* и *c.803A>G* составляла 72,5% для пациенток с ПТО, при этом точечные мутации гена *NAT2* обнаружены у 67,8% больных, имеющих фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани.

Полученные данные свидетельствуют о том, что частота встречаемости точечных мутаций гена *NAT2* у пациенток с ПТО в группе неэффективного лечения была более чем в 2 раза выше и составила 61,8% против 30,6% у пациенток группы эффективного лечения.

При анализе сочетания точечных мутаций обнаружено, что в группе неэффективного лечения частота встречаемости точечных мутаций в аллельных вариантах *c.341T>C*, *c.481C>T* и *c.803A>G* (3 и более) в 2 раза выше (25; 64,1% против 32; 31,7%), чем в группе эффективного лечения ($p < 0,001$). Две и более точечные мутации в аллельных вариантах *c.341T>C*, *c.481C>T* и *c.803A>G*

Таблица. Распределение различных вариантов точечных замен в гене *NAT2* у пациенток с пролапсом тазовых органов в зависимости от эффективности лечения

Генотипы	Группа эффективного лечения		Группа неэффективного лечения		P
	n=101		n=39		
	Абс.	Частота, %	Абс.	Частота, %	
<i>c.341 T>C</i>					
ТТ	78*	77,2	23	59,0	0,0308
СТ	18*	17,8	14	35,9	0,0224
СС	5	5,0	2	5,1	0,9655
<i>c.481 C>T</i>					
СС	83*	82,2	21	53,8	0,0017
СТ	14*	13,9	15	38,5	0,0045
ТТ	4	4,0	3	7,7	0,4273
<i>c.590 G>A</i>					
GG	86*	85,1	24	61,5	0,0066
GA	9*	8,9	15	38,5	0,0005
AA	6	5,9	6	15,4	0,7198
<i>c.803 A>G</i>					
AA	81	80,2	24	61,5	0,0223
AG	14	13,9	13	33,3	0,0088
GG	6	5,9	2	5,1	0,8527
<i>c.857 G>A</i>					
GG	101	100	39	100	-
GA	0	0	0	0	-
AA	0	0	0	0	-

Примечание.* — достоверность различий в сравнении с группой неэффективного лечения ($p < 0,05$).

в группе эффективного лечения выявлены только у 14/101 (13,9%) пациенток, тогда как в группе неэффективного лечения у 16/39 (41,9%) женщин было по 2 и более мутаций ($p=0,0019$). При этом частота точечных мутаций по аллельным вариантам *c.590 G>A* достоверно не отличалась.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений не было.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Таким образом, эффективность хирургического лечения пациенток с пролапсом тазовых органов определяется стадией, на которой проведено оперативное лечение, а также наличием точечных мутаций гена *NAT2*. Изучение полиморфизма генов ферментов соединительной ткани имеет значение для понимания звеньев патогенеза ПТО. Обнаружение определенных генов и их аллелей позволяет выявлять группы риска по развитию данной патологии, прогнозировать клиническое течение заболевания, оптимизировать методы профилактики и оперативного лечения. Наличие точечных мутаций гена *NAT2* может служить маркером для своевременного выбора сроков и метода лечения ПТО (возможно, с использованием сетчатых имплантатов), однако необходимы дальнейшие исследования для разработки четких рекомендаций с учетом выявленных факторов риска.

Обсуждение основного результата исследования

К настоящему времени получены доказательства, что дефекты синтеза и распада коллагена, генетически обуславливающие слабость тканей, увеличивают риск развития несостоятельности тазового дна после родов. Коллаген и эластин являются основными белками, составляющими внеклеточный матрикс соединительной ткани. Коллаген отвечает за прочность и целостность ткани при растяжении, в то время как эластин обеспечивает эластичность и упругость тканей. Количество коллагена и эластина в соединительной ткани структур тазового дна является важным фактором, влияющим на тяжесть акушерской травмы, а также степень устойчивости тканей к воздействию повышенного внутрибрюшного давления. Генетически обусловленные изменения в метаболизме коллагена и эластина могут приводить к снижению способности соединительной ткани тазового дна к репарации при повреждении и, как следствие, возникновению ПТО [17].

Выявлено, что гомеостаз экстрацеллюлярного матрикса поддерживается согласованностью процессов биосинтеза и биодеградации его компонентов. Существуют доказательства, что дефицит синтеза и/или деградации коллагеновых и эластических волокон могут быть ассоциированы с ПТО. Среди белков, участвующих в этих процессах, наибольшее внимание исследователей привлекли белки, ответственные за биогенез экстрацеллюлярного матрикса, в том числе BMP1, семейство LOXS, фибулины, ламинины и фибриллины, а также белки, участвующие в ремоделировании экстрацеллюлярного матрикса, такие как матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinases, MMP) и их ингибиторы (Tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs), эластазы нейтрофилов, ингибитор альфа-1-антитрипсина и катепсины [18–20]. Кроме того, в настоящее время обсуждается роль полиморфизмов генов рецептора витамина D и генов фазы II системы детоксикации в патогенезе ПТО.

Эпидемиологические исследования тазовых расстройств показывают, что некоторые женщины могут быть фенотипически или генотипически предрасположены к развитию ПТО. Например, в литературе имеются данные о различиях в распространенности пролапса среди разных этнических групп, а также о семейных случаях ПТО [21, 22]. Считается, что одним из возможных факторов риска развития ПТО является гипермобильность суставов. Синдром гипермобильности суставов представляет собой генерализованную дисплазию соединительной ткани и встречается примерно у 10% взрослых женщин [23]. Проведенные исследования по типу случай-контроль показали, что наличие гипермобильности суставов как проявление нарушения метаболизма соединительной ткани ассоциировано с тазовыми расстройствами [24].

К настоящему времени получены данные, что активация коллагенолиза и эластолитической деятельности ассоциирована с развитием ПТО [20]. По всей вероятности, генетическая предрасположенность к данным метаболическим нарушениям предопределяет не только формирование пролапса тазовых органов, но и является фактором, обуславливающим сложность и неэффективность большинства методов лечения.

Генетическая предрасположенность со временем может дополняться другими факторами, которые в комбинации с родовыми повреждениями усугубляют процесс опущения промежности.

Пожалуй, наиболее важные выводы относительно роли метаболизма коллагена и эластина при ПТО были получены в исследованиях на животных моделях с нокаутом соответствующих генов. М. Khadzhieva и соавт. показали, что правильный синтез и сборка эластичных волокон имеют решающее значение для восстановления поддерживающего аппарата тазового дна после вагинальных родов [25]. Кроме того, выявлено, что у мышей с нокаутом гена фибулина-5 (*FBLN5*) отмечаются снижение толерантности тканей к максимальному напряжению, повышенная растяжимость и снижение жесткости тканей, сходные проявления наблюдаются и у пациенток с ПТО. Как и в случае дефицита *LOXL1*, у животных с полиморфизмом фибулина-5 наблюдались опущение стенок влагалища с формированием цисто- и ректоцеле, а также возникновение паховых грыж.

По данным литературы, причинами высокой заболеваемости ПТО могут быть социально-демографические факторы, образ жизни женщин, а также внутривидовая генетическая изменчивость, что приводит к индивидуальным изменениям структуры и функции компонентов тазового дна [21]. Теория о роли генетической изменчивости и наследственности в развитии ПТО также была представлена в ряде эпидемиологических исследований. Выявлено, что семейный анамнез заболеваемости ПТО наблюдается у 60% женщин. С помощью методов генетического картирования к настоящему времени проведено большое количество исследований, посвященных изучению генов, участвующих в патогенезе ПТО. По результатам работ выявлено, что в хромосоме 9q21 содержатся гены, ответственные за предрасположенность к ПТО. Некоторые из них кодируют структурные белки и экспрессируются на высоком уровне в мышцах. Изменение генетической регуляции генов может дополнительно способствовать нарушению баланса катаболизма соединительной ткани [26].

В последнее время выполнено несколько исследований, которые выявили геномные различия, ответственные за экспрессию генов у женщин с ПТО и стрессовым недержанием мочи. Геномный анализ подтверждает

вклад генов-кандидатов (*LAMC1*, хромосома 9q21) в патогенез ПТО. Считается, что эти полиморфизмы могут также влиять на экспрессию стероидных рецепторов и, следовательно, приводить к изменению чувствительности тканей к половым гормонам [26].

Полученные в ходе настоящего исследования данные свидетельствуют о том, что носительство точечных мутаций в гене *NAT2*, определяющих преобладание катаболизма коллагена над его синтезом, является прогностически неблагоприятным фактором как наличия распространенных форм пролапса гениталий, так и предиктором неудач (рецидивов) хирургического лечения [1]. В группе неэффективного лечения, в которой через 3–5 лет не был получен полностью удовлетворительный результат, частота встречаемости точечных мутаций гена *NAT2* была более чем в 2 раза выше при сравнении с пациентками, лечение которых было эффективным.

Ограничения исследования

Исследование имеет ряд ограничений, связанных с продолжительностью наблюдения. Результаты исследования следует с осторожностью экстраполировать на другие возрастные группы женщин.

Патогенетические особенности развития изучаемой патологии указывают на то, что выявленные связи имеют долгосрочные механизмы развития, для реализации которых необходимо более длительное наблюдение.

Заключение

Проведенное исследование расширяет представления о патогенезе пролапса тазовых органов с учетом наличия точечных мутаций гена *NAT2*. Анализ полученных данных позволяет рассматривать генетический полиморфизм *NAT2* как один из возможных предикторов прогрессирования пролапса тазовых органов, а также рецидивов после хирургического лечения.

Полученные результаты подтверждают также наибольшую эффективность оперативных вмешательств по поводу ПТО, выполненных на ранних стадиях заболева-

ния (POP-Q I–II) с использованием нативных тканей: эффективность хирургической коррекции пролапса на II стадии (POP-Q) в течение 3–5 лет наблюдения составила 81,8%, при стадии III (POP-Q) — 18,8%. Очевидно, распространенные формы пролапса гениталий требуют расширенных оперативных вмешательств, видимо, с использованием сетчатых имплантатов.

Расширение программы обследования больных ПТО путем включения в стандарт исследования точечных мутаций гена *NAT2* наряду с выявлением пациенток, имеющих ранние формы заболевания, позволит существенно улучшить качество оказания медицинской помощи данной когорте больных.

В настоящем исследовании представлены данные, свидетельствующие о неоднородности группы пациенток с пролапсом тазовых органов: работа должна стать основой для усовершенствования хирургической техники, прогнозирования вероятности формирования синдрома недержания мочи, а также, возможно, поиска лекарственных средств, влияющих на метаболизм коллагена с учетом генетического полиморфизма *NAT2*.

Источник финансирования

Исследование и публикация настоящей работы осуществлены только на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Выражение признательности

Авторы статьи выражают благодарность Чугуевой Ирине Александровне за помощь в статистической обработке данных настоящего исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Русина Е.И. Смешанное и сочетанное с пролапсом тазовых органов недержание мочи у женщин: патогенез, диагностика, лечение: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — СПб.; 2015. — 40 с. [Rusina EI. *Smeshannoe i sochetannoe s prolapsom tazovykh organov nederzhanie mochi u zhenshchin: patogenez, diagnostika, lechenie*. [dissertation abstract] St. Petersburg; 2015. 40 p. (In Russ).]
2. Радзинский В.Е., Шалаев О.Н., Дурандин Ю.М., и др. Опущение и выпадение половых органов. Перинеология. — М.: РУДН; 2008. — 256 с. [Radzinskii VE, Shalaev ON, Durandin YuM, et al. *Opushchenie i vyupadenie polovykh organov. Perineologiya*. Moscow: RUDN; 2008. 256 p. (In Russ).]
3. Колесникова С.Н., Дубинская Е.Д., Бабичева И.А. Влияние ранних форм пролапса тазовых органов на качество жизни женщин репродуктивного возраста // Академический журнал Западной Сибири. — 2016. — Т.12. — №1 — С. 65–67. [Kolesnikova SN, Dubinskaya ED, Babicheva IA. Vliyanie rannikh form prolapsa tazovykh organov na kachestvo zhizni zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. *Akademicheskii zhurnal Zapadnoi Sibiri*. 2016;12(1):65–67. (In Russ).]
4. Walker GJA, Gunasekera P. Pelvic organ prolapse and incontinence in developing countries: review of prevalence and risk factors. *Int Urogynecol J*. 2011;22(2):127–135. doi: 10.1007/s00192-010-1215-0.
5. Дубинская Е.Д., Бабичева И.А., Колесникова С.Н., и др. Клинические особенности и факторы риска ранних форм пролапса тазовых органов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2015. — Т.14. — №6 — С. 5–11. [Dubinskaya ED, Babicheva IA, Kolesnikova SN, et al. Clinical specificities and risk factors of early forms of pelvic organ prolapse. *Problems of gynecology, obstetrics, and perinatology*. 2015;14(6):5–11. (In Russ).]
6. Lowenstein E, Moller LA, Laigaard J, Gimbel H. Reoperation for pelvic organ prolapse: a Danish cohort study with 15-20 years' follow-up. *Int Urogynecol J*. 2017;6. doi: 10.1007/s00192-017-3395-3.
7. Costa J, Towobola B, McDowel C, Ashe R. Recurrent pelvic organ prolapse (POP) following traditional vaginal hysterectomy with or without colporrhaphy in an Irish population. *Ulster Med J*. 2014;83(1):16–21.
8. fda.gov [Internet]. FDA strengthens requirements for surgical mesh for the transvaginal repair of pelvic organ prolapse to address safety risks [cited 2017 Nov 1]. Available from: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm479732.htm>.
9. Dallenbach P. To mesh or not to mesh: a review of pelvic organ reconstructive surgery. *Int J Womens Health*. 2015;7:331–343. doi: 10.2147/IJWH.S71236.
10. Pontiroli AE, Cortelazzi D, Morabito A. Female sexual dysfunction and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*. 2013;10(4):1044–1051. doi: 10.1111/jsm.12065.
11. Lucero HA, Kagan HM. Lysyl oxidase: an oxidative enzyme and effector of cell function. *Cell Mol Life Sci*. 2006;63(19–20):2304–2316. doi: 10.1007/s00018-006-6149-9.

12. Родионова Л.В., Сороковикова В.А., Кошкарева З.В. Активность ферментных систем и метаболизм соединительной ткани в патогенезе стенозирующего процесса позвоночного канала // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. — 2015. — №1 — С. 77–83. [Rodionova LV, Sorokovikova VA, Koschkareva ZV. Enzyme systems activity and connective tissue metabolism as pathogenetic factors of spinal stenosis (literature review). *Bull Vost Sib Nauch Sent.* 2015;(1):77–83. (In Russ).]
13. Русина Е.И., Беженарь В.Ф., Иващенко Т.Э., и др. Особенности полиморфизма генов NAT2, GST t1, GST m1 у женщин с пролапсом тазовых органов и стрессовым недержанием мочи // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. — 2014. — Т.1. — №2 — С. 36–40. [Rusina EI, Bezhenar VF, Ivashchenko TE, et al. NAT2, GST T1, and GST M1 gene polymorphisms in women with pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva.* 2014;1(2):36–40. (In Russ).]
14. Баггиш М.С., Каррам М.М. Атлас анатомии таза и гинекологической хирургии. Пер. с англ. Е.Л. Яроцкой. — Лондон; 2009. [Baggish MS, Karram MM. *Atlas of pelvic. Anatomy and gynecologic surgery.* 2nd ed. Transl from English by E.L. Yarotskaya, L. Adamyam. Moscow: Elsevier Ltd; 2009. 1184 p. (In Russ).]
15. Bump RC, Mattiasson A, Bo K, et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(1):10–17. doi: 10.1016/S0002-9378(96)70243-0.
16. Чечнева М.А., Буянов С.Н., Попов А.А., Краснополянская И.В. Ультразвуковая диагностика пролапса гениталий и недержания мочи у женщин / Под общей ред. В.И. Краснополянского. — М.: МЕДпресс-информ; 2016. — 136 с. [Chechneva MA, Buyanov SN, Popov AA, Krasnopol'skaya IV. *Ul'trazvukovaya diagnostika prolapsa genitalii i nederzhaniya mochi u zhenshchin.* Ed by V.I. Krasnopol'skii. Moscow: MEDpress-inform; 2016. 136 p. (In Russ).]
17. Han LY, Wang L, Wang Q, et al. Association between pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence with collagen. *Exp Ther Med.* 2014;7(5):1337–1341. doi: 10.3892/etm.2014.1563.
18. Neupane R, Sadeghi Z, Fu R, et al. Mutation screen of LOXL1 in patients with female pelvic organ prolapse. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2014;20(6):316–321. doi: 10.1097/Spv.000000000000108.
19. Dal Moro F. The role of lysyl oxidase-like 1 and fibulin-5 in the development of atherosclerosis and pelvic organ prolapse. *J Biomed Res.* 2013;27(3):242. doi: 10.7555/JBR.27.20130045.
20. Alarab M, Kufaishi H, Lye S, et al. Expression of extracellular matrix-remodeling proteins is altered in vaginal tissue of premenopausal women with severe pelvic organ prolapse. *Reprod Sci.* 2014;21(6):704–715. doi: 10.1177/1933719113512529.
21. Norton PA, Allen-Brady K, Wu J, et al. Clinical characteristics of women with familial pelvic floor disorders. *Int Urogynecol J.* 2015;26(3):401–406. doi: 10.1007/s00192-014-2513-8.
22. Buchsbaum GM, Duecy EE. Incontinence and pelvic organ prolapse in parous/nulliparous pairs of identical twins. *Neurourol Urodyn.* 2008;27(6):496–498. doi: 10.1002/nau.20555.
23. Knoepp LR, McDermott KC, Munoz A, et al. Joint hypermobility, obstetrical outcomes, and pelvic floor disorders. *Int Urogynecol J.* 2013;24(5):735–740. doi: 10.1007/s00192-012-1913-x.
24. Derpapas A, Cartwright R, Upadhyaya P, et al. Lack of association of joint hypermobility with urinary incontinence subtypes and pelvic organ prolapse. *BJU Int.* 2015;115(4):639–643. doi: 10.1111/bju.12823.
25. Khadzhiyeva MB, Kamoeva SV, Chumachenko AG, et al. Fibulin-5 (FBLN5) gene polymorphism is associated with pelvic organ prolapse. *Maturitas.* 2014;78(4):287–292. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.05.003.
26. Allen-Brady K, Norton PA, Farnham JM, et al. Significant linkage evidence for a predisposition gene for pelvic floor disorders on chromosome 9q21. *Am J Hum Genet.* 2009;84(5):678–682. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.04.002.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дубинская Екатерина Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета постдипломного образования Российского университета дружбы народов Минобрнауки России

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, тел.: +7 (495) 434-10-60, e-mail: eka-dubinskaya@yandex.ru, SPIN-код: 9462-1471, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8311-0381>

Колесникова Светлана Николаевна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета постдипломного образования Российского университета дружбы народов Минобрнауки России

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, тел.: +7 (495) 434-10-60, e-mail: ksnmed@mail.ru, SPIN-код: 7257-6027, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9575-0274>

Хамошина Марина Борисовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов Минобрнауки России

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, тел.: +7 (495) 434-10-60, e-mail: khamoshina@mail.ru, SPIN-код: 6790-4499, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1663-5265>

Лебедева Марина Георгиевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов Минобрнауки России

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, тел.: +7 (495) 434-10-60, e-mail: lebedeva1108@rambler.ru, SPIN-код: 2487-9285, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7236-9486>

Союнов Мухамедназар Аманович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов Минобрнауки России

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, тел.: +7 (495) 434-10-60, e-mail: msouinov@mail.ru, SPIN-код: 4159-5812, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9156-6936>

Костин Игорь Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов Минобрнауки России

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, тел.: +7 (495) 434-10-60, e-mail: bigbee62@mail.ru, SPIN-код: 2058-8535, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3108-7044>

Сохова Залина Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов Минобрнауки России

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, тел.: +7 (495) 434-10-60, e-mail: zalyasokh@yandex.ru, SPIN-код: 9498-5400, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3807-6153>