

Обзор литературы

@ Миляева Н.М., Ковалев В.В., Бортник Е.А., Сивов Е.В., Кудрявцева Е.В., Баязитова Н.Н., Коровина А.В., 2021

УДК: 618.14-007.44

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-82-88

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕТЕНДЕНТЫ НА УЧАСТИЕ В МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ У ЖЕНЩИН

Н.М. Миляева¹, В.В. Ковалев¹, Е.А. Бортник², Е.В. Сивов^{3, 1},
Е.В. Кудрявцева¹, Н.Н. Баязитова¹, А.В. Коровина¹

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Российская Федерация

² МАУ ГКБ № 14, г. Екатеринбург, Российская Федерация

³ ФГКУЗ «5 военный клинический госпиталь войск национальной гвардии России»,
г. Екатеринбург, Российская Федерация

Введение. В публикации представлен обзор результатов современных доказательных научных исследований, посвященных механизмам формирования пролапса гениталий как одной из основополагающих причин недостаточности мышц тазового дна у женщин. Проведен систематический анализ данных современной литературы об участии клинических, анамнестических и патогенетических мотивов в развитии пролапса тазовых органов у женщин. **Цель исследования:** расширить представление о роли анамнестических и биологических факторов в патогенезе пролапса гениталий у женщин. **Материалы и методы.** В обзор включен масштаб публикаций отечественных и зарубежных авторов, вошедших в базу данных PubMed по данной теме с глубиной поиска 20 лет. Критериями включения статей для системного анализа явились статьи, соответствующие тематике, выбранной для изучения проблемы гинекологии, а именно — патогенезу пролапса гениталий у женщин с глубиной поиска двадцать лет. Критерии исключения из исследования — давность опубликованных научных работ, превышающая двадцатилетний период, несоответствие выбранной тематике. **Результаты и обсуждение.** Проведенный анализ демонстрирует основополагающую роль эпигенетических факторов и молекулярно-генетической предрасположенности у пациенток в прогрессировании пролапса гениталий, что формирует возможность разработки персонализированного прогнозирования и профилактики дисфункции тазового дна у женщин, предупреждению социального выгорания. **Заключение.** Дальнейшее изучение механизмов формирования, определение наиболее значимых молекулярно-генетических полиморфизмов, повышающих риск развития пролапса тазовых органов у женщин, является перспективным вектором научных исследований. Эти работы помогут сформировать патофизиологическую основу, позволяющую при тщательном обследовании выявлять предрасположенность к развитию заболевания тяжелой степени задолго до его возникновения.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, дисплазия соединительной ткани, коллаген, матриксные металлопротеиназы, генетические полиморфизмы, несостоятельность тазового дна.

Цитирование: Клинико-анамнестические и биологические претенденты на участие в механизмах формирования пролапса гениталий у женщин / Н. М. Миляева, В. В. Ковалев, Е. А. Бортник [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 82-88. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-82-88.

Cite as: Clinical and anamnestic and biological candidates for participation in the mechanisms of genital prolapse formation in women / N. M. Milyaeva, V. V. Kovalev, E. A. Bortnik [et al.] // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 82-88. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-82-88.

Рукопись поступила: 24.02.2021. Принята в печать: 02.03.2021

CLINICAL AND ANAMNESTIC AND BIOLOGICAL CANDIDATES FOR PARTICIPATION IN THE MECHANISMS OF GENITAL PROLAPSE FORMATION IN WOMEN

N.M. Milyaeva¹, V.V. Kovalev¹, E.A. Bortnik², E.V. Sivov^{3, 1}, E.V. Kudryavtseva¹, N.N. Bayazitova¹, A.V. Korovina¹

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

² City Clinical Hospital №14, Ekaterinburg, Russian Federation

³ 5 Military Clinical Hospital of the Russian National Guard Troops, Ekaterinburg, Russian Federation

Introduction. The article presents an overview of the results of modern evidence-based scientific research on the mechanisms of formation of genital prolapse as one of the fundamental causes of pelvic floor muscle insufficiency in women. A systematic analysis of the current literature data on the involvement of clinical, anamnestic and pathogenetic motives in the development of pelvic organ prolapse in women was carried out. Objective: to expand the understanding of the role of anamnestic and biological factors in the pathogenesis of genital prolapse in women. **Material and method.** The review includes the scale of publications of domestic and foreign authors included in the PubMed database on this topic with a search depth of 20 years. The criteria for inclusion of articles for the system analysis were articles corresponding to the topic chosen for the study of the problem of gynecology, namely, the pathogenesis of genital prolapse in women with a search depth of twenty years. The criteria for exclusion from the study are the age of published scientific works, exceeding a twenty-year period, and inconsistency with the chosen topic. **Results.** The conducted analysis demonstrates the fundamental role of epigenetic factors and molecular genetic predisposition in patients in the progression of genital prolapse, which makes it possible to develop personalized prediction and prevention of pelvic floor dysfunction in women, prevention of social burnout. **Conclusion.** Further study of the mechanisms of formation, determination of the most significant molecular and genetic polymorphisms that increase the risk of pelvic organ prolapse in women, is a promising vector of scientific research. These studies will help to form a pathophysiological basis that allows for a thorough examination to identify a predisposition to the development of a severe disease long before its occurrence.

Keywords: pelvic organ prolapse, connective tissue dysplasia, collagen, matrix metalloproteinase (MMP), genetic polymorphism, pelvic floor dysfunction.

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе принято определять пролапс тазовых органов (ПТО) как мультифакторное заболевание с синдромальным течением, различным временем манифестации патологии, с наличием генетической предрасположенности в формировании и прогрессировании и признается одним из клинических проявлений недостаточности мышц тазового дна [1, 2]. Актуальность проблемы пролапса гениталий обусловлена кроме ранней манифестации высокой частотой рецидивов после хирургического лечения. Кроме того, длительная консервативно-выжидательная тактика наблюдения ранних неосложненных форм пролапса гениталий в репродуктивном возрасте способствует росту частоты заболевания у пациенток старшего возраста, что повышает риск неблагоприятных исходов терапии [3]. Известно, что у 85,5% пациенток ПТО сопровождается недержанием мочи, нарушением дефекации, сексуальными расстройствами, диспареунией. В связи с этим абсолютно оправданно, что пролапс гениталий у женщин признается междисциплинарной проблемой во всем мире [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

По данным ряда авторов, в структуре гинекологической патологии несостоятельность тазового дна (НТД) составляет не менее 31,4% в популяции женщин репродуктивного возраста [7, 10], ПТО занимает до 28% больных с прогрессом частоты заболевания. Статистические данные зарубежных

авторов подтверждают широту распространения ПТО у женщин: в странах Европы пролапсом гениталий страдают 30,8% женщин; в странах Ближнего Востока — до 49,6%; в Северной и Восточной Африке частота заболеваемости ПТО составляет 46-56% среди гинекологической патологии [3, 4]. Однако в мировой практике отсутствует истина в статистике ПТО: во-первых, пациентки с легкой степенью заболевания редко обращаются за медицинской помощью, во-вторых, отсутствует система диспансеризации пациенток с опущением и выпадением женских половых органов [7]. Так какие же группы факторов сегодня реально влияют на формирование ПТО и НТД?

Цель исследования: расширить представление о роли анамнестических и биологических факторов в патогенезе пролапса гениталий у женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В обзор включен масштаб публикаций отечественных и зарубежных авторов, вошедших в базу данных PubMed по данной теме с глубиной поиска 20 лет. Критериями включения статей для системного анализа явились статьи, соответствующие тематике выбранной для изучения проблемы гинекологии, а именно патогенезу пролапса гениталий у женщин с глубиной поиска двадцать лет. Критерии исключения из исследования — давность опубликованных научных работ, превышающая двадцатилетний период, несоответствие выбранной тематике.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анамнестические и клинические стартовые претенденты на участие в патогенезе пролапса гениталий у женщин

На протяжении многих десятилетий отечественные и зарубежные исследователи ведут активную дискуссию об этиологии и патогенезе ПТО, однако единого мнения по сей день не достигнуто. Среди причин и факторов риска формирования ПТО, как правило, выделяют роды, осложненные травмой промежности и макросомией, большое количество влагалищных родов, ожирение, наличие заболеваний, сопровождающихся повышением внутрибрюшного давления, гипострогении, дисплазии соединительной ткани, нарушение иннервации и кровоснабжения тазовых органов, изменение тонуса мышц тазового дна, выполняемый тяжелый физический труд [7].

Ни одна из описанных теорий, предложенных на основании результатов фундаментальных исследований, не объясняет в полной мере этиологию формирования ПТО, его рецидивов после хирургического лечения, а порой даже носят противоречивый характер [7, 12, 13, 14]. На современном этапе науки все исследователи сходятся в единой позиции, что стартовой и основополагающей точкой в формировании пролапса гениталий у женщин являются нарушения структуры и функций тазового дна, в основе патогенеза которых лежит функциональная несостоятельность фиксирующих матку связок, слабость мускулатуры тазового дна, травма мягких тканей родовых путей (шейка матки, влагалище, промежность) [7, 15, 16, 17]. Современные представления о структуре, функциональной значимости, клинических аспектах тазового дна не вызывают противоречий, однако толкование ученых (анатомы, гистологи, хирурги, акушеры гинекологи) во многом неоднозначны [14]. Поэтому для выявления этиологической истины с учетом хирургической активности на промежности на современном этапе целесообразно уделить особое внимание изучению структурных и функциональных связей нарушений анатомической и функциональной состоятельности органов тазового дна с позиции потребностей клиники и выбора оптимального этапа терапии [14, 18, 19, 20]. Известно, что тазовое дно как самостоятельное образование представляет собой комплекс мягких тканей (кожа, мышцы, фасции), закрывающие выход из полости таза (*aperture pelvis inferior*) вместе с кровоснабжением, иннервацией, лимфатическими образованиями. Среди всех структурных образований всецело с позиции функционального предназначения самой важной частью тазового дна признаются его мышцы с фасциальными футлярами [14]. Из всех мышц тазового дна наиболее важной признается *m. levator ani*, степень выраженности которой весьма варьирует. На основании результатов исследования путем макро- и микропрепарирования, визуализации мышц тазовой диафрагмы и их морфологических связей с мышцами мочеполовой диафрагмы, костной основы и органами малого таза, аналитико-морфологическим методом и макрофотографированием Бурак Г.Г. и соавт. (2018) было показано, что основными принципиально значимыми функционалами данной мышцы являются укрепление тазового дна, фиксирование положения тазового дна, опора для тазовых органов при повышении внутрибрюшного давления. В случае слабого ее развития между пучками мышцы образуются щели, где *fasciae superior et inferior*

соединяются между собой, являясь воротами для формирования промежностной грыжи [14]. Следовательно, с большой долей вероятности есть основания полагать, что мышечная несостоятельность (травма, функциональная недостаточность обменных процессов мышц врожденная и приобретенная, физиологический процесс старения) в общем, мышечная недостаточность *m. levator ani* в частности, служит стартом формирования пролапса гениталий у женщин.

Наиболее понятной причиной ПТО принято считать вынашивание беременности и вагинальные роды [7]. Однако в последние годы появились данные о формировании ПТО у женщин после абдоминального оперативного родоразрешения (0,9%; Deval et al, 2002), у нерожавших женщин (0,96%; Смольнова Т.Ю. и др., 2002) [21]. Так, Deval et al (2002) не выявили достоверных различий в заболеваемости ПТО среди двух групп пациенток — роды *per vias naturalis* и при абдоминальном оперативном родоразрешении. Данная ситуация дает основание полагать, что не собственно метод родоразрешения, а беременность *per se* способствует пролапсу гениталий [21, 22, 23].

На этапе современности широкое распространение получила теория системной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) как ведущей причины пролапса тазовых органов [21, 22, 23, 24]. Было показано, что чем активнее проявления ДСТ, тем чаще формируется ПТО, в том числе в молодом возрасте, рецидивы заболевания после его оперативного лечения. В пользу данной теории формирования ПТО свидетельствуют фундаментальные морфологические и иммуногистохимические исследования, результаты которых показали наличие деструктуризации составляющих элементов соединительной ткани, мышечных волокон в кардинальных связках, тканях тазового дна, нарушении иннервации и кровоснабжения тазовых органов. При этом, как демонстрирует практика, у пациенток диагностируется наличие дисплазии соединительной ткани на системном и полиорганном уровнях. Активным клиническим проявлением ДСТ являются сколиоз, плоскостопие I-II степени, варикозная болезнь, дивертикулы, тяжелые анафилактические реакции, грыжи [7, 23, 24, 25]. При тщательном иммуногистохимическом исследовании в процессе изучения качества соединительной ткани и ее составляющих элементов (фибробластов) у пациенток с ПТО было отмечено преобладание пролиферативных процессов и синтеза наименее прочного коллагена III и IV типов, а содержание самого прочного, являющегося основой связочного аппарата, коллагена I типа представлялось значительно уменьшенным. Следовательно, вероятнее всего, большую роль в механизмах ПТО играет наряду с механизмом перерастяжения связок, наличие глубоких биохимических изменений в соединительной ткани, а именно — нарушения обменных процессов коллагена, важнейшего элемента ее структуры. Результаты иммуногистохимических исследований при изучении особенностей накопления коллагенов I, III типов и эластина в связочном аппарате матки выявили идентичные изменения при пролапсе гениталий и ДСТ — наличие фибрирования и отека экстрацеллюлярного матрикса, дистрофии гладкомышечных клеток, разрыхление соединительной ткани. Также было выявлено снижение количества эластических волокон, их морфологическая недостаточность в виде фрагментации [12, 13, 26, 27, 28, 29, 30, 31]. Полученные результаты

позволили авторам рекомендовать обследование пациенток с ПТО на недифференцированную дисплазию соединительной ткани для прогноза прогресса и его рецидива. Однако результаты исследований Васина Р.В. и соавт. (2019) при изучении корреляции клинической стадии ПТО с гистологической структурой и данными иммуногистохимических исследований стенки влагалища с определением тканевого содержания коллагена типов I, III; матриксных металлопротеиназ 1 и 2; тканевого ингибитора металлопротеиназ 1; виментина; гладкомышечного актина продемонстрировали, что при пролапсе гениталий преобладают процессы фиброзирования и деградации соединительной ткани стенки влагалища, а изменения, наблюдаемые в ней, служат следствием, а не причиной ПТО. И данное заключение явилось инновационным с позиции признания причинно-следственной связи изменения анатомии при ПТО [4].

В современной литературе представлены данные о том, что вне зависимости от причин формирования НТД и ПТО нарушение функции тазового дна, состояние промежности представляются факторами высокого риска формирования заболеваний шейки матки, влагалища вследствие нарушенной структуры для поддержания нормоценоза влагалища [10, 32, 33]. Результаты научных исследований Тотчиева Г.Ф. и соавт. (2013) продемонстрировали, что наличие раннего признака начальной формы тазовой десценции — зияния половой щели — способствует формированию воспалительного процесса, при этом достоверно чаще при НТД отмечалось нарушение кислотности влагалища (в 1,7 раза), воспалительные заболевания влагалища (в 1,8 раза), эктопия и эктропион шейки матки (в 1,2 раза) [10]. На наш взгляд, изложенные выше факты формируют глобальную проблему в акушерстве и гинекологии и усиливают актуальность научных исследований в векторе патогенеза ПТО и НТД.

Биологические претенденты на участие в механизмах формирования пролапса гениталий у женщин

Биология, как наука, вносит существенный вклад в понимание научной картины мира, основанной на систематизации установленных в ходе научных исследований фактов и их обобщению до уровня теорий, правил и законов. Транскрипция генов определяет развитие, дифференцировку и функционирование клеток. Нервные клетки как основные структурно-функциональные элементы нервной системы для обеспечения интегративных функций в организме содержат в своих мембранах различного рода рецепторы, ионные каналы и транспортеры. Все эти молекулярные структуры и являются ионными исполнительными механизмами процессов интеграции: восприятия, переработки, хранения и воспроизведения информации, кодируемой как уровнем возбудимости и функционального состояния клеток, так и характером генерируемых ими электрических и химических импульсов [34, 35, 36, 37].

На современном этапе во всем мире широко обсуждаются вопросы влияния молекулярно-генетических факторов на формирование ПТО у женщин, единого мнения пока не достигнуто, научные исследования активно продолжаются в этом направлении для выделения этиологических персонафицированных механизмов пролапса гениталий у женщин [38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45].

Многие годы ученые исследуют экспрессию генов в тканях тазового дна при пролапсах. В настоящее время доказано, что причиной развития пролапса гениталий у женщин молодого возраста в большинстве случаев являются наследственные заболевания соединительной ткани. С позиции широко обсуждаемой теории системной дисплазии соединительной ткани как ведущей причины ПТО, по данным Радзинского В.Е., 2010; Смольновой Т.Ю. и др., 2001, процесс пролапса гениталий представлен как наследственно детерминированный дефект в молекулярно-биохимической структуре коллагена, приводящий к несостоятельности фасций тазового дна и связок гениталий [7, 13, 21]. Достаточно изучена роль гена GPIIIa и генов-рецепторов эстрогенов ER α и ER β в развитии пролапса гениталий [15].

Результаты современных отечественных и зарубежных исследований позволили выделить маркеры, относящиеся к генетическим детерминантам слабости и несостоятельности мышечной и соединительной ткани, приводящие к формированию ПТО. К таким предикторам были отнесены коллаген-альфа-1 (COL1A1), матриксная металлопротеиназа 2 (MMP-2), тканевой ингибитор (TIMP-2), гладкомышечный актин (SMA) и трансформирующий ростовой фактор бета-1 (TGF- β 1) [13, 16, 26, 27, 30, 38, 42].

Однако в литературе представлены удивительные результаты научных исследований Вишневецкого Д.А. и соавт. (2018). Вразрез с общепринятыми взглядами учеными было показано, что полиморфизмы rs 1800255 в гене COL3A1 и rs1800012 в гене COL1A1 не участвуют в формировании предрасположенности к ПТО и недержанию мочи. Следовательно, делают выводы авторы, дальнейшее исследование этих полиморфизмов не является целесообразным [23].

Накопленные знания за последнее десятилетие свидетельствуют, что генетически обусловленная активность ряда ферментов фазы II системы детоксикации (NAT2, GSTs) является одним из патогенетических условий формирования и прогрессирования ПТО [39, 40]. Наиболее неблагоприятным прогностическим фактором клинического течения ПТО была представлена комбинация «медленного» генотипа NAT2 в сочетании с «нулевым» генотипом GSTs [8, 30, 39, 40, 41, 42].

Участие MMP в ремоделировании тканей, регуляция ангиогенеза, пролиферации, миграции и дифференцировке клеток, апоптозе регулируется на нескольких уровнях — ядерном, клеточном, тканевом [12]. Представителями групп MMP являются интерстициальные коллагеназы (MMP -1, -2, -3), которые расщепляют коллаген соответствующих типов. Матриксная металлопротеиназа 2 кодируется геном MMP2 на 16 хромосоме. MMP-2 является специфически активным ферментом по отношению к коллагену IV, гидролиз которого позволяет усилить процессы синтеза коллагенов I и II типа. Вклад MMP в возрастание коллагенолиза может быть обусловлен особенностями генетических полиморфизмов, определяющими сложное молекулярно-биохимическое взаимодействие в структуре соединительной ткани тазового дна при ПТО [12, 27]. Ю.В. Хоронько, С.И. Дударевым, К.А. Глебовым (2016) было установлено, что различия в количестве, характере распределения и локализации коллагеновых и эластических волокон наряду с нарушением экспрессии кодирующих белки генов MMP и TIMP определяют глубокие изменения микроар-

хитектоники тазового дна при ПТО. Основой структурно-функциональных дефектов тазового дна являются патологические биохимические процессы с нарушением процессов пролиферации, синтеза и апоптоза элементов соединительной и мышечной тканей, особенно при сочетании дисфункции тазового дна, ПТО, дисплазии соединительной ткани. Интересными являются результаты исследований по изучению спектра мутаций в гене TIMP2. Хандзаян М.Л. и соавт. (2017) показали, что наличие тенденции к превалированию полиморфного варианта rs 2277798 гена TIMP2 при пролапсе гениталий с большей степенью вероятности позволяет утверждать о генетической детерминированности к развитию данного заболевания. В отношении роли MMP-9, как маркера развития ПТО, по сей день мнение исследователей противоречиво [7, 13, 25, 38].

В последние годы большой интерес уделяется исследованию роли экспрессии кальциевых каналов CAV 1.2 в акушерстве и гинекологии [46]. Ионные каналы, формирующие потенциалы действия возбудимых клеток, представляют собой интегральные мембранные белки, имеющие в своем составе трансмембранные спирализованные участки (домены), которые однократно или многократно пересекают липидный двойной слой [34, 35]. Три главных семейства формируют основу этого класса: K^+ , Na^+ и Ca^{2+} каналы. Потенциал управляемые Ca^{2+} каналы идентифицированы в мембране клеток, обладающих электрической возбудимостью (сердечная мышца, гладкомышечные клетки, нейроны, эндокринные клетки). Молекулярная структура Ca^{2+} каналов представлена пятью белковыми субъединицами: α -1, α -2, β , γ , δ . Наиболее крупная α -1 субъединица несёт большинство функциональных свойств канала, таких как селективность, проводимость, чувствительность к мембранному потенциалу и блокирующим агентам [34, 35]. В последние годы во многих работах показана исключительно многообразная и важная роль кальциевых каналов в ряде клеточных и системных функций организма [46, 47, 48, 49]. Выделяют несколько типов Ca^{2+} каналов, отличающихся друг от друга уровнями активации и инактивации, временем нахождения в открытом состоянии, величиной проводимости и фармакологическими свойствами. В свое время мы уже указывали в наших работах на особую роль активации щелевых каналов, кальциевых каналов в регуляции активности гладкомышечных клеток матки, степень их участия в формировании аномалий родовой деятельности, в частности первичной слабости родовой деятельности [50]. L тип (Long lasting) Ca^{2+} каналов формируется субъединицами: α_{1c} , α_{1d} , α_{1p} , α_{1s} , α_{2c} , и β_{3A} . Активность этих каналов подавляется дигидропиридинами, фенилалкаминами, бензотиазепинами и кальциептином. Что касается локализации каналов, то она практически доказана: α_{1s} — в скелетной мышце; α_{1d} — в мозге (тело нервной клетки и проксимальные дендриты); α_{1c} — в сердечной мышце; α_{1d} — в нейроэндокринных клетках и α_{1f} — в сетчатке. Каналы Cav1.1 (A1S) в скелетной мышце функционируют так же, как сенсор напряжения, а Cav1.2 (A1C) встречаются в сердце и гладкой мышце [34, 35]. α -1-субъедини-

цу кальциевых каналов кодируют семь различных генов: A, B, C, D, E, F и G. Ген C кодирует α -1-субъединицу в скелетной мышце, другие шесть генов были найдены в мозгу. Каждый из генов может кодировать по крайней мере 18 различных каналов, которые и были идентифицированы в нервной системе. Многочисленные болезни и патофизиологические состояния в организме могут быть связаны с генетическими нарушениями и экспрессией неполноценных соответствующих субъединиц тех или иных типов Ca^{2+} каналов (синдром внезапной сердечной смерти, моногенные аритмические синдромы: синдром внезапной сердечной смерти, врожденном синдроме удлиненного QT, синдром Бругада, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, идиопатическая фибрилляция желудочков) [47, 48, 49]. Клинические эффекты патологии кальциевых каналов зависят от уровня экспрессии гена CACNA1C [46]. В большинстве обзорных современных публикаций показана взаимосвязь уровня экспрессии α -1-субъединицы потенциал-зависимого кальциевого канала CAV 1.2 и уровня экспрессии белка в гладкомышечных клетках при ПТО [34, 35, 46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги литературного обзора, понятно, что ни одна из существующих теорий формирования пролапса тазовых органов мировой науки не дает в полной мере представления о механизмах развития и прогрессирования данной патологии. За последние десятилетия накоплен достаточный международный опыт, позволяющий формировать на основе научно-практических доминант рекомендации для клинического применения. Тем не менее, существует ряд неоднозначных вопросов, требующих оптимальных решений (особенно в части прогнозирования формирования тяжелых форм болезни, рецидивов после хирургического лечения), которые диктуют необходимость продолжения научных исследований. Действительно, есть все основания полагать, что исследование генома человека может быть признанным одним из наиболее точных методов регистрации предрасположенности и раннего прогнозирования формирования патологии. Итак, дальнейшее изучение механизмов формирования, определение наиболее значимых молекулярно-генетических полиморфизмов, повышающих риск развития пролапса тазовых органов у женщин, является перспективным вектором научных исследований. Эти работы помогут сформировать патофизиологическую основу, позволяющую при тщательном обследовании выявлять предрасположенность к развитию заболевания тяжелой степени задолго до его возникновения. Результаты исследований могут быть использованы для ранней диагностики дисфункции тазового дна у пациенток с генитальным пролапсом, персонифицированной стратификации групп риска, прогнозирования прогресса патологического процесса, определения профилактических мероприятий развития тяжелых и рецидивных форм пролапса, а также для выбора оптимального вида хирургического вмешательства с целью улучшения качества жизни современной женщины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Взгляд на патогенетические механизмы формирования пролапса тазовых органов / Оразов М. Р., Радзинский В. Е., Хамошина М. Б. [и др.] // Трудный пациент. – 2018. – № 1- 2. – С. 9-15.
2. Современные генетические аспекты пролапса тазовых органов у женщин / С. В. Камоева, Т. Н. Савченко, А. В. Иванова, Х. А. Абаева // Акушерство, гинекология, репродуктология. – 2013. – № 7 (1). – С. 17-21.

3. Взгляд хирурга на нерешенные вопросы пролапса тазовых органов / Чурсин В. В., Жорова В. Е., Буралкина Н. А. [и др.] // Гинекология. – 2018. – Т. 20, № 1. – 88-91.
4. Морфологическая структура и иммуногистохимический анализ стенок влагалища у женщин с пролапсом гениталий / Васин Р. В., Филимонов В. Б., Мнихович А. Д. [и др.] // Урология. – 2019. – № 6. – С. 12-20.
5. Вазенмиллер, Д. В. Акушерский травматизм в генезе урогенитального пролапса / Д. В. Вазенмиллер, Н. Т. Абатов, Ж. О. Башжанова // Медицина и экология. – 2015. – № 4. – С. 16-24.
6. Русина, Е. И. Дисфункция нижних мочевых путей у женщин с пролапсом тазовых органов // Проблемы диагностики. Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67, № 4. – С. 4-12.
7. Перинеология : Учебное пособие / под ред. В. Е. Радзинского. – М. : РУДН, 2010.
8. Expression of transforming growth factorbeta 1 and connective tissue growth factor in women with pelvic organ prolapse / Qi X. Y., Hong L., Guo F. Q. [et al.] // Saudi Med J. – 2011. – Vol. 32. – P. 474-8.
9. Weber A.M., Brubaker L., Brown M.B. Corrections to report of a trial of burch colposuspension. NICHD Pelvic Floor Disorders Network Investigators / A. M. Weber, L. Brubaker, M. B. Brown // N Engl J Med. – 2016. – Vol. 374, № 23. – P. 2295.
10. Состояние влагалищного биотопа у пациенток репродуктивного возраста, страдающих несостоятельностью тазового дна / Г. Ф. Тотчиев, Л. Р. Токтар, А. В. Тигиева, Е. В. Завазина // Вестник РУДН. Медицина. – 2013. – № 3. – С. 146-50.
11. Lien, Y. S. Prevalence of and risk factors for pelvic organ prolapse and lower urinary tract symptoms among women in rural Nepal / Y. S. Lien, G. D. Chen, S. C. Ng // Int. J. Gynaecol. Obstetr. – 2012. – Vol. 119 (2). – P. 185-8.
12. Маркеры ремоделирования соединительной ткани при пролапсе гениталий / М. Л. Ханзадян, В. Е. Радзинский, Т. А. Демура, А. Е. Донников // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – № 3. – С. 91-100.
13. Особенности накопления коллагенов I и III типов и эластина в связочном аппарате матки при пролапсах гениталий / В. Е. Радзинский, М. Л. Ханзадян, Т. А. Демура, Р. Коннон // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – № 3. – С. 95-100.
14. Перинеология: анатомо-функциональные и клинические аспекты. Часть 1. Анатомия и функции мышц анальной области / Г. Г. Бурак, Т. И. Ким, И. В. Буянов, Ю. В. Моргаева // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 43-51.
15. Генетические маркеры пролапса гениталий у женщин. Вестник РУДН, сер. Медицина / Р. Коннон, Л. Я. Салимова, И. М. Ординянц, М. Л. Ханзадян // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 6. – С. 393-400.
16. Пролапс тазовых органов в XXI веке / Лологаева М. С., Арютин Д. Г., Оразов М. Р. [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – Т. 7, № 3. – С. 76-82.
17. Караева, К. Ю. Пролапс тазового дна: от топографо-анатомических изменений к клиническим проявлениям / К. Ю. Караева, В. Г. Владимиров, М. А. Курцер // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 36-40.
18. Effect of cystocele repair on cervix location in women with uterus in situ / DeLancey J. O., Swenson C. W., Morgan D. M. [et al.] // Female Pelvic Med Reconstr Surg. – 2017. – № 10. – P. 1097.
19. Lubowski, D. Z. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence: medium-term follow-up from a single institution / D. Z. Lubowski, V. Patton, E. Abraham // Aust N Z J Surg. – 2017. – Vol. 87 (6). – P. 462-6.
20. Management of pelvic floor disorder in a diethylstilbestrol daughter / C. P. Chung, S. Cao, G. Wakabayashi, E. S. Han // Proc (Bayl Univ Med Cent). – 2017. – Vol. 30 (3). – P. 291-2.
21. Смольнова, Т. Ю. Клинико-патогенетические аспекты опущения и выпадения внутренних половых органов и патологии структур тазового комплекса у женщин при дисплазии соединительной ткани. Тактика ведения : автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М., 2009. – 57 с.
22. Дисплазия соединительной ткани как одна из возможных причин недержания мочи у женщин с пролапсом гениталий / Т. Ю. Смольнова, С. Н. Буянова, С. В. Савельев, В. Д. Петрова // Урология. – 2001. – № 2. – С. 25-30.
23. Роль коллагенопатий в развитии пролапса гениталий и недержания мочи у женщин недержания мочи / Вишневский Д. А., Касян Г. Р., Акуленко Л. В. [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – № 2. – С. 113-7.
24. Прогностические факторы возникновения рецидива пролапса гениталий / Филимонов В. Б., Васин Р. В., Васина И. В. [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 2. – С. 152-7.
25. Vaginal fibroblastic cells from women with pelvic organ prolapse produce matrices with increased stiffness and collagen content / Kerkhof M. H., Ghazanfari S., Zandieh-Doulabi B. [et al.] // Sci Rep. – 2016. – № 6. – P. 22971.
26. Difference in expression of collagen type I and matrix metalloproteinase-1 in uterosacral ligaments of women with and without pelvic organ prolapse / Vulic M., Strinic T., Tomic S. [et al.] // Eur J ObstetGynecolReprod Biol. – 2011. – Vol. 155 (2). – P. 225-8.
27. Lysyl hydroxylase 3-mediated glucosylation in type I collagen: Molecular Loci and biological significance / Sricholpech M., Perdivara I., Yokoyama M. [et al.] // J. Biol. Chem. – 2012. – Vol. 287 (27). – P. 22998-3009.
28. Zhao, B. H. Decreased expression of elastin, fibulin-5 and lysyl oxidase-like 1 in the uterosacral ligaments of postmenopausal women with pelvic organ prolapse / V. H. Zhao, J. H. Zhou // J. Obstet. Gynaec. Res. – 2012. – Vol. 38 (6). – P. 925-31.
29. Роль полиморфизма генов коллагена 1-го и 3-го типов, гена рецепторов витамина D в несостоятельности тазового дна у женщин / З. Р. Мехтиева, А. Г. Ящук, Р. М. Зайнуллина, И. И. Мусин // Практическая медицина. – 2017. – Т. 7, № 108. – С. 102-5.
30. Изучение роли генов рецептора витамина D (VDR), α -рецептора эстрогенов (ESR α) и α -1 цепи коллагена 1-го типа (COL1A1) в заболеваемости остеопорозом у женщин в постменопаузе / Тагиева А. Н., Сметник В. П., Сухих Г. Т. [и др.] // Медицинская генетика. – 2005. – № 4 (2). – С. 90-5.
31. Имельбаева, А. Г. Гистологические особенности связочного аппарата у женщин с пролапсом гениталий в менопаузе и постменопаузе / А. Г. Имельбаева, И. И. Мусин, А. Г. Ящук // Практическая медицина. – 2017. – Т. 7, № 108. – С. 98-101.
32. Характеристика факторов риска и клинических проявлений пролапса гениталий у нерожавших женщин / Зиганшин А. М., Кулавский В. А., Ящук А. Г. [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – № 2. – С. 58-63.
33. Коррекция нарушения биоценоза влагалища у женщин с несостоятельностью тазового дна / Каримова Г. А., Токтар Л. Р., Хамошина М. Б. [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 73-8.
34. Мельников, К. Н. Кальциевые каналы возбудимых мембран : Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2007. – Т. 5, № 1. – С. 28-42.
35. Мельников, К. Н. Разнообразие и свойства кальциевых каналов возбудимых мембран // Психофармакология и биологическая наркология. – 2006. – № 6 (1-2). – С. 1139-55.
36. Morphometric analysis of smooth muscle in the anterior vaginal wall of women with pelvic organ prolapse / Boreham M. K., Wai C. Y., Miller R. T. [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2013. – № 187. – P. 56-63.
37. Labouesse, M. Role of the extracellular matrix in epithelial morphogenesis: A view from *C. elegans* // Organogenesis. – 2012. – Vol. 8 (2). – P. 65-70.

38. Ханзадян, М. Л. Генетические основы патобиохимических особенностей соединительной ткани больных с пролапсом гениталий / М. Л. Ханзадян, В. Е. Радзинский // Гинекология. – 2017. – № 19. – С. 38-42.
39. Гены «предрасположенности» пролапса тазовых органов / Дегтярева Ю. А., Иващенко Т. Э., Насыхова Ю. А. [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. LIX, № 3. – С. 15-21.
40. Особенности полиморфизма генов NAT2, GST T1, GST M1у женщин с пролапсом тазовых органов и стрессовым недержанием мочи / Русина Е. И., Беженарь В. Ф., Иващенко Т. Э. [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. Снегирева. – 2014. – № 2. – С. 36-40.
41. Ящук, А. Г. Медико-генетическое прогнозирование десценции тазового дна у женщин Уральского региона // Казанский мед. журнал. – 2008. – Т. 89, № 2. – С. 169-73.
42. Ящук, А. Г. Генетические аспекты развития пролапса гениталий: обзор // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 4. – С. 31-4.
43. Баранов, В. С. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. – СПб. : Н-Л, 2009.
44. Атоян, М. Р. Генетические детерминанты пролапсов гениталий и недержания мочи у женщин: дис. ... к.м.н. – М., 2005.
45. Генетические аспекты эффективности пролапса тазовых органов / А. Н. Овчинникова, А. Н. Крижановская, Л. Р. Токтар, Ю. М. Дурандин // Вестник РУДН, сер. Медицина. Акушерство и гинекология. – 2011. – № 6. – С. 181-5.
46. Роль экспрессии кальциевых каналов CAV1.2 в развитии некоторых патологических состояний в акушерстве и гинекологии / Т. Ю. Смольнова, А. М. Красный, А. А. Садекова, В. Д. Чупрынин // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 8. – С. 5-11.
47. Бокерия, О. Л. Ионные каналы и их роль в развитии нарушений ритма сердца / О. Л. Бокерия, А. А. Ахобекоев // Анналы аритмологии. – 2014. – Т. 11, № 3. – С. 177-184.
48. Моногенные аритмические синдромы: от молекулярно-генетических аспектов к постели больного / Голухова Е. З., Громова О. И., Шомахов Р. А. [и др.] // ACTA NATURAE. – 2016. – Т. 8, № 2/29. – С. 70-83.
49. Павленко, Т. А. Синдром Бругада: от первичной электрической болезни сердца к морфологическому субстрату / Т. А. Павленко, О. В. Благова // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – Т. 2, № 28. – С. 61-9.
50. Степень растяжения миометрия — важный регулятор сократительной активности матки / Ковалев В. В., Цывьян П. Б., Миляева Н. М. [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 2. – С. 62-7.

Сведения об авторах

Миляева Наталья Маратовна, д.м.н., доцент
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
Email: soneta64@yandex.ru

Ковалев Владислав Викторович, д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
ORCID: 0000-0001-8640-8418
Email: vvkovalev55@gmail.com

Бортник Евгений Арнольдович
МАУ ГКБ № 14,
г. Екатеринбург, Россия.

Сивов Евгений Васильевич
ФГКУЗ «5 военный клинический госпиталь
войск национальной гвардии России,
г. Екатеринбург, Россия.

Кудрявцева Елена Владимировна, к.м.н., доцент
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
ORCID: 0000-0003-2797-1926
Email: elenavladpopova@yandex.ru

Баязитова Наталья Николаевна
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
Коровина Анастасия Валерьевна
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.

Information about the authors

Natalya M. Milyaeva
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia.
Email: soneta64@yandex.ru

Vladislav V. Kovalev, MD, PhD, Professor
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia.
ORCID: 0000-0001-8640-8418
Email: vvkovalev55@gmail.com

Evgenij A. Bortnik
City Clinical Hospital №14,
Ekaterinburg, Russia.

Sivov E.V.
5 Military Clinical Hospital of the
Russian National Guard Troops,
Ekaterinburg, Russia.

Elena V. Kudryavtseva, PhD, associate professor
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia.
ORCID: 0000-0003-2797-1926
Email: elenavladpopova@yandex.ru

Natalya N. Bayazitova
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia.
Anastasya V. Korovina
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia.