

Тема: Разработка метода персонифицированной оценки тазовых расстройств у женщин.

Научная платформа: Профилактическая среда

Аннотация

Тазовые расстройства являются из одной распространенных проблем среди женщин в пре- и постменопаузальном периодах и объединяют в себе пролапс тазовых органов, различные формы недержания мочи и кала, тазовые боли, а также сексуальные дисфункции^{1, 2}. Хотя данная патология в большинстве случаев не приводит к летальным исходам, она оказывает крайне негативно влияние на качество жизни пациенток^{3, 4, 5}. Примерно у четверти взрослых женщин отмечается, по крайней мере, 1 из клинически значимых тазовых расстройств⁶, а в большинстве случаев наблюдается их сочетание^{7, 8}.

Этиология тазовых расстройств, в частности пролапса тазовых органов и недержания мочи при напряжении, носит многофакторный характер. Bump and Norton первыми описали модель развития тазовых дисфункций⁹, разделив все факторы на предрасполагающие (наследственная предрасположенность, нарушение синтеза и распределения коллагена в организме), инициирующие факторы (многократные роды через естественные родовые пути, операции на органах малого таза), способствующие факторы (ожирение, наличие хронической обструктивной болезни легких, хронические запоры) и декомпенсирующие факторы (старение).

О существовании наследственных факторов риска развития тазовых расстройств уже известно более 150 лет¹⁰. Наличие в родстве 1 порядка недержания мочи или пролапса тазовых органов повышает риск развития какого-либо типа недержания мочи либо пролапса переднего, центрального или заднего отдела примерно в 2-3 раза^{11, 12, 13, 14, 15}. Этнические и расовые

различия также играют роль в возникновении тазовых расстройств: женщины белой расы и латиноамериканского происхождения значительно чаще подвержены риску в сравнении с представительницами стран Африки и Азии^{16, 17}.

Как правило, при наличии семейного анамнеза тазовые расстройства имеют более раннее начало и быстрее прогрессируют. Исследование семейного анамнеза у женщин из национального регистра Швеции позволило сделать предположение, что наследственные факторы риска играют большую роль в развитии тазовых дисфункций у молодых и нерожавших женщин¹⁸. Для более объективной количественной оценки вклада наследственных и внешних факторов в развитии были выполнены исследования пар моно- и дизиготных близнецов. По данным крупного шведского исследования, в котором приняло участие 16886 пар близнецов в возрасте старше 50 лет, наследственность в отношении развития выраженного недержания мочи при напряжении прослеживалась в 41% и в 43% в отношении развития тазового пролапса, потребовавшего хирургической коррекции¹⁹. В отношении близнецов в возрасте 20-46 лет из той же когорты доля влияния наследственных факторов уже составляла 34% для недержания мочи при напряжении, 37% для ургентного недержания мочи и 48% в отношении ноктурии²⁰. При изучении популяции 2336 близнецов Дании получены сходные результаты 42-49% для ургентного недержания мочи, 27-55% - смешанного недержания мочи, примерно 39% - для недержания мочи при напряжении²¹. Таким образом, вклад генетической предрасположенности для развития тазовых дисфункций достигает 50%.

Проведенный мета-анализ существующих генетических исследований подтвердил наличие взаимосвязи экспрессии гена ADRB3 с развитием клиники гиперактивного мочевого пузыря, а ген COL1A1 – с пролапсом тазовых органов²². Однако полиморфизм этих генов объясняет лишь часть встречающихся фенотипических изменений.

Определение генетических вариантов, лежащих в основе развития тазовых расстройств, могло бы дать полезные маркеры наличия клинического риска, прогноза для прогрессирования заболевания и возможного ответа на проводимую терапию.

Доказано, что изменение экспрессии различных генов, ответственных за развитие тазовых дисфункций, приводит к нарушению синтеза и распределения коллагена в организме женщины²³. По данным исследований, при наличии пролапса тазовых органов отмечается стойкая корреляция между маркерами метаболизма коллагена тканей влагалища и состоянием крестцово-маточных связок²⁴, что говорит о вовлечении в патологический процесс всех поддерживающих структур малого таза. Также имеются данные о значительном снижении доли бессосудистой гладкомышечной ткани влагалища и увеличении доли фрагментарной области соединительной ткани при наличии тазовых расстройств²⁵. При развитии тазового пролапса на геномном уровне выявлена повышенная экспрессия ферментов металлопротеиназ 2 и 9 типов и увеличение содержания коллагена 3 типа в соединительной ткани влагалища данных пациенток^{26, 27, 28, 29}. Это свидетельствует о наличии активного ремоделирования соединительной ткани у больных при развитии тазовых дисфункций, в частности с пролапсом тазовых органов и недержанием мочи.

Таким образом, изменение эластичности тканей влагалища является первым признаком начавшейся перестройки структур тазового дна. Оценка данных изменений может быть проведена, помимо патогистологического исследования, посредством дополнительным методов визуализации с измерением подвижности структур тазового дна, что немало важно для объективизации данных динамического наблюдения пациенток с семейным анамнезом наличия тазовых дисфункций.

Для определения патологической подвижности тазового дна, было предложено множество методов визуализации. В рутинной практике при осмотре в гинекологическом кресле применяется проба Вальсальвы,

характеризующая положение тазового дна при максимальном натуживании передней брюшной стенки. Однако данная проба не учитывает динамики изменения положения тазового дна – подвижности (покой-напряжение), а двухмерность измерений не позволяет выявить истинный объем пролабированного органа, а также наличие изолированных/унилатеральных дефектов тазового дна³⁰, что играет немаловажную роль в выборе объема и метода лечения дисфункций тазовых органов.

Исправление данных недостатков возможно с помощью применения методики динамической магнитно-резонансной томографии³¹, которая оценить степень подвижности тазового дна. МР-исследование органов малого таза проводится в два этапа – в состоянии покоя и состоянии напряжения (пробы Вальсальвы), при этом оценивается степень подвижности тазового дна в сагиттальной/парасагиттальной плоскости (Рис. 1). Трехмерная картина изображения воспроизводится с помощью программ трехмерной обработки полученных МР-изображений, как например, ArtimedTM, BlenderTM, 3-D Slicer, Imageware^{32, 33, 34} и позволяет оценить истинное движение всех органов и структур тазового дна при наличии патологии. Однако длительность и трудоемкость выполнения данного исследования как со стороны пациента (необходимость длительных сеансов с натуживанием, высокая стоимость исследования), так и со стороны врача (необходимость навыков владения трехмерной графикой, продолжительность исследования) на настоящее время получили распространение только в сфере научных исследований.

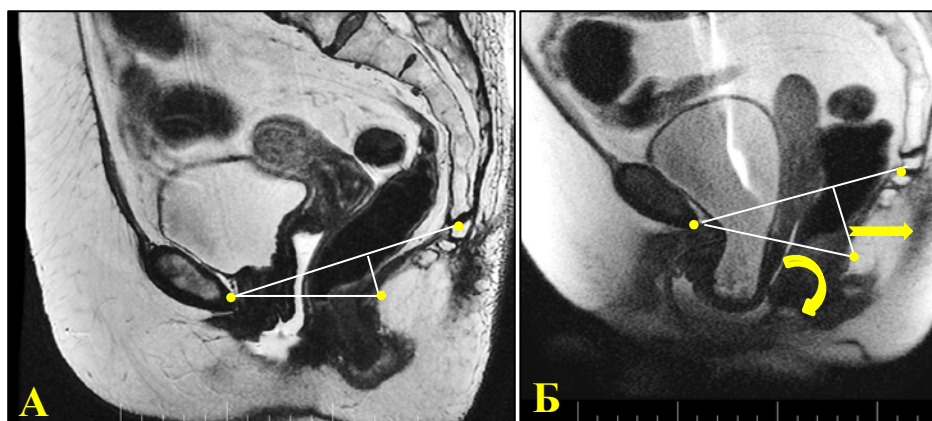


Рисунок 1. Методика динамической магнитно-резонансной томографии у пациентки с пролапсом тазовых органов (цистоцеле). А – состояние в покое, Б – проба Вальсальвы (стрелками указано направление опущения и релаксации структур малого таза).

Коллективом кафедры урологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ разработан способ оценки подвижности тазового дна с помощью трехмерной реконструкции тазового дна метода оптической фотометрии, заключающийся в расчете коэффициента прироста пролапса (КПП), выраженного процентным отношением разности объема пролапса при пробе Вальсальвы и состояния покоя к объему пролапса в состоянии покоя ($\text{КПП} = (V_{\text{val}} - V_{\text{rest}}) / V_{\text{rest}} \%$), где V_{val} – объем пролапса при пробе Вальсальвы, V_{rest} – объем пролапса в состоянии покоя)³⁵. Было показано, что подвижность тазового дна у женщин, страдающих недержанием мочи при напряжении, была в 1,6 раз выше при сравнении с пациентами без недержания мочи. Показатель коэффициента прироста пролапса 75% являлся пороговым для возникновения симптомов тазового пролапса, а патологическая подвижность тазового дна отмечалась с 52% прироста объема пролапса при сопоставлении с нормой³⁶ (Рисунок 2).

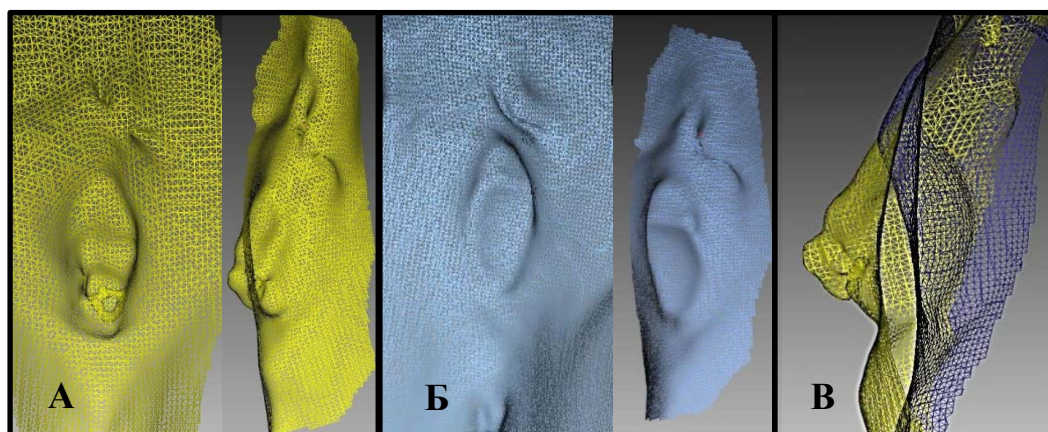


Рисунок 2. Трехмерная модель тазового дна в состоянии покоя (А) и напряжения (Б), наложение двух изображений (В) – желтое изображение – в покое, синее изображение – при напряжении.

Своевременное выявление патологической подвижности тазового дна на ранней стадии заболевания до его клинических проявлений для обеспечения возможности проведения профилактических мероприятий (тренировка мышц тазового дна, методика биологической обратной связи) и объективизации данных динамического наблюдения; а учет индивидуальных резервов подвижности тазового дна позволит избежать развития функциональных осложнений хирургической коррекции тазовых расстройств (как например, тазовые боли, диспареуния, вновь возникшее недержание мочи при напряжении, запоры).

Суммируя вышесказанное, **цель нашей работы заключается в** создании персонифицированного метода обследования у женщин, направленного на прогнозирование риска развития тазовых расстройств, в частности пролапса тазовых органов и недержания мочи при напряжении, и подбор при необходимости соответствующих лечебно-профилактических мероприятий с учетом генетической предрасположенности и степени подвижности тазового дна.

Достижению данной цели будет способствовать решение следующих задач:

1. Определить значение генетических факторов в развитии тазовых расстройств у пациенток, страдающих данным заболеванием, и их родственников женского пола путем оценки значимости экспрессии различных групп генов и выявлением генов-кандидатов, ответственных за развитие данной патологии.
2. Разработать оптимальную генетическую панель для диагностики предрасположенности к данным заболеваниям, учитывая семейный анамнез заболевания.
3. Оценить взаимосвязь генетической предрасположенности с данными клинического обследования – физикального исследования, результатами трехмерного сканирования тазового дна с определением его подвижности и результатами трехмерного моделирования изображений тазового дна, полученных при динамической магнитно-резонансной томографии.
4. На основании сопоставления полученных данных создать компьютерную систему формирования прогноза развития заболевания с определением необходимости проведения своевременных лечебно-профилактических мероприятий.
5. Создать алгоритм лечения пациенток с тазовыми расстройствами и систему прогнозирования результата оперативного лечения тазовых расстройств на основании исходного комплекса факторов риска.

Научный коллектив

Руководитель проекта научной платформы

Пушкарь Дмитрий Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии ГБОУ ВПО «Московский Государственный Медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава РФ.

Публикационная активность:

-цитирований всего – 1338 (данные базы e-library)

-индекс Хирша – 11 (РИНЦ)

Количество научно-исследовательских работ, выполненных на конкурсной основе – 6.

Число патентов (РФ) – 7.

Соисполнители:

Акуленко Лариса Вениаминовна - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской генетики ГБОУ ВПО «Московский Государственный Медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава РФ. (ключевой участник проекта)

-цитирований всего – 24 (данные базы e-library)

-индекс Хирша – 2 (РИНЦ)

Касян Геворг Рудикович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии ГБОУ ВПО «Московский Государственный Медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава РФ.

-цитирований всего – 66 (данные базы e-library)

-индекс Хирша - 4 (РИНЦ)

Тупикина Наталия Владимировна – старший лаборант кафедры урологии ГБОУ ВПО «Московский Государственный Медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава РФ. Возраст – до 39 лет.

-цитирований всего – 8 (данные базы e-library)

-индекс Хирша – 1 (РИНЦ)

Куприянов Юрий Александрович - старший лаборант кафедры урологии ГБОУ ВПО «Московский Государственный Медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава РФ. Возраст – до 39 лет.

Финансовая модель:

Оценка финансовых ресурсов

Объем финансирования на период реализации (руб):

2015-2016 гг. – 6 000 000 руб

2017-2018 гг. – 6 000 000 руб

Объем финансирования на календарный год (руб): 3 000 000

Объем предполагаемого софинансирования (руб): 10 000 000

Планируемые публикации – 20

Планируемое увеличение доли ученых с индексом Хирша более 5 – 70%

Число планируемых патентов – 2

Публикации руководителя проекта по теме исследования с 1990 г.
– 234 научные публикации, из них 96 зарубежных.

Участие научного коллектива в НИР:

1. «Анатомо-функциональное состояние мочеиспускательного канала у женщин с пролапсом тазовых органов»

В рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы.

Шифр заявки «_2012-1.3.2-12-000-2009-3696_» (2012-2013 гг.)

2. «Разработка концепции оперативного лечения недержания мочи у женщин с использованием синтетических материалов и определение факторов прогноза успешного результата»

В рамках гранта Президента Российской Федерации

Шифр заявки «МК-1921.2013.7» (2013-2014 гг.)

3. «Разработка системы клеточной оценки нервных и сосудистых структур в механизме удержания мочи и сохранении эректильной функции после радикальной робот-ассистированной лапароскопической простатэктомии» в рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы.

Шифр заявки «212-1.2.1-12-000-2009-044» (2012-2013 гг.)

4. Проект № 14-15-01120, по гранту, предоставляемым Российским научным фондом (РНФ).

Название проекта:

«Разработка мультимедийной экспертной системы гистологической диагностики рака предстательной железы»

5. Проект: № НК 13-04-12045/14, предоставляемым Российским фондом фундаментальных исследований (РФФИ)

Название:

«Морфологическая оценка хирургически удаленной предстательной железы»

6. НШ-5428.2014.7 гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ

Название проекта:

«Гистологическая оценка и сравнительный анализ структур парапростатической и простатической ткани, полученной в ходе радикальной простатэктомии и аутопсийного материала, с целью оценки структур, обеспечивающих функциональный результат операции»

Список литературы:

-
- ¹ Nygaard I, Barber MD, Burgio KL, et al. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. *JAMA* 2008;300:1311-6.
 - ² Haylen BT, De Ridder D, Freeman RM, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2010;29: 4-20.
 - ³ Sampsel CM, Harlow SD, Skurnick J, Brubaker L, Bondarenko I. Urinary incontinence predictors and life impact in ethnically diverse perimenopausal women. *Obstet Gynecol* 2002;100:1230-8.
 - ⁴ van der Vaart CH, de Leeuw JRJ, Roovers J-PWR, Heintz APM. Measuring health-related quality of life in women with urogenital dysfunction: the urogenital distress inventory and incontinence impact questionnaire revisited. *Neurourol Urodyn* 2003;22: 97-104.
 - ⁵ Coyne KS, Sexton CC, Kopp ZS, Ebel- Bitoun C, Milsom I, Chapple C. The impact of overactive bladder on mental health, work productivity and health-related quality of life in the UK and Sweden: results from EpiLUTS. *BJU Int* 2011;108:1459-71.
 - ⁶ Burgio KL, Matthews KA, Engel BT. Prevalence, incidence and correlates of urinary incontinence in healthy, middle-aged women. *J Urol* 1991;146:1255-9.
 - ⁷ Lawrence JM, Lukacz ES, Nager CW, Hsu JWY, Lubner KM. Prevalence and co-occurrence of pelvic floor disorders in community-dwelling women. *Obstet Gynecol* 2008;111:678-85.
 - ⁸ Coyne KS, Matza LS, Kopp ZS, et al. Examining lower urinary tract symptom constellations using cluster analysis. *BJU Int* 2008;101:1267-73.
 - ⁹ Bump RC, Norton PA (1998) Epidemiology and natural history of pelvic floor dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am* 25 (4):723-746
 - ¹⁰ Anger JT, Saigal CS, Litwin MS; Urologic Diseases of America Project. The prevalence of urinary incontinence among community dwelling adult women: results from the National Health Nutrition E
 - ¹¹ Diokno AC, Brock BM, Herzog AR, Bromberg J. Medical correlates of urinary incontinence in the elderly. *Urology* 1990;36: 129-38.
 - ¹² . Hannestad YS, Lie RT, Rortveit G, Hunskaar S. Familial risk of urinary incontinence in women: population based cross sectional study. *BMJ* 2004;329:889-91.
 - ¹³ Slieker-ten Hove MCP, Pool-Goudzwaard AL, Eijkemans MJC, Steegers-Theunissen RPM, Burger CW, Vierhout ME. Symptomatic pelvic organ prolapse and possible risk factors in a general population. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:184.e1-7.
 - ¹⁴ Buchsbaum GM, Duecy EE. Incontinence and pelvic organ prolapse in parous/nulliparous pairs of identical twins. *Neurourol Urodyn* 2008;27:496-8.
 - ¹⁵ Lince SL, van Kempen LC, Vierhout ME, Kluivers KB. A systematic review of clinical studies on hereditary factors in pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J* 2012;23:1327.
 - ¹⁶ Kim S, Harvey MA, Johnston S. A review of the epidemiology and pathophysiology of pelvic floor dysfunction: do racial differences matter? *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27:251-9.
 - ¹⁷ Dietz HP. Do Asian women have less pelvic organ mobility than Caucasians? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003;14:250-3.
 - ¹⁸ Andrada Hamer M1, Persson J. Familial predisposition to pelvic floor dysfunction: prolapse and incontinence surgery among family members and its relationship with age or parity in a Swedish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Oct;170(2):559-62.
 - ¹⁹ Altman D, Forsman M, Falconer C, Lichtenstein P. Genetic influence on stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Eur Urol.* 2008 Oct;54(4):918-22.
 - ²⁰ Wennberg A-L, Altman D, Lundholm C, et al. Genetic influences are important for most but not all lower urinary tract symptoms: a population-based survey in a cohort of adult Swedish twins. *Eur Urol* 2011;59:1032-8.

-
- ²¹ Rohr G, Kragstrup J, Gaist D, Christensen K. Genetic and environmental influences on urinary incontinence: a Danish population-based twin study of middle-aged and elderly women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:978-82.
- ²² Cartwright R, Kirby AC, Tikkinen KA, Mangera A, Thiagamoorthy G, Rajan P, Pesonen J, Ambrose C, Gonzalez-Maffe J, Bennett P, Palmer T, Walley A, Järvelin MR, Chapple C, Khullar V. Systematic review and metaanalysis of genetic association studies of urinary symptoms and prolapse in women. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Aug 8. pii: S0002-9378(14)00817-5. doi: 10.1016/j.ajog.2014.08.005. [Epub ahead of print]
- ²³ Kokcu A., Yanik F., Cetinkaya M. Histological evaluation of connective tissue of the vaginal fascia and uterine ligaments in women with or without pelvic relaxation. // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2002. – 266. – P.75-78.
- ²⁴ Phillips CH ; Anthony F ; Benyon C ; Monga AK Collagen metabolism in the uterosacral ligaments and vaginal skin of women with uterine prolapse. // *BJOG.* – 2006. - 113(1). – P.39-46.
- ²⁵ Badiou W, Granier G, Bousquet PJ. Comparative histological analysis of anterior vaginal wall in women with pelvic organ prolapse or control subjects. A pilot study. // *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* – 2008. - 19(5). – P. 723-729.
- ²⁶ Han L, Wang L, Wang Q, Li H1, Zang H. Association between pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence with collagen. *Exp Ther Med*. 2014 May;7(5):1337-1341.
- ²⁷ Moalli PA ; Shand SH ; Zyczynski HM. Remodeling of vaginal connective tissue in patients with prolapse. // *Obstet Gynecol.* - 2005. – 106. – P.953-963
- ²⁸ Rahn DD, Acevedo JF, Word RA. Effect of vaginal distention on elastic fiber synthesis and matrix degradation in the vaginal wall: potential role in the pathogenesis of pelvic organ prolapse. // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2008. - 295(4). – P.1351-1358.
- ²⁹ Yilmaz N, Ozaksit G, Terzi YK, Yilmaz S, Budak B, Aksakal O, Sahin Fİ. HOXA11 and MMP2 gene expression in uterosacral ligaments of women with pelvic organ prolapse. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2014 Jun 1;15(2):104-8.
- ³⁰ C Persu, CR Chapple, V Cauni, S Gutue, P Geavlete. Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q) (Pelvic Organ Prolapse Quantification System (POP-Q) – a new era in pelvic prolapse staging. *J Med Life*. 2011 February 15; 4(1): 75–81
- ³¹ Тупикина Н.В., Касян Г.Р., Пушкарь Д.Ю., Баринова М.Н., Солопова А.Е., Терновой С.К. Методика магнитно-резонансного исследования тазового дна. Заявка на изобретение в ФИПС №2013151150 от 19.11.2013 г.
- ³² Cosson M, Rubod C, Vallet A, Witz JF, Dubois P, Brieu M. Simulation of normal pelvic mobilities in building an MRI-validated biomechanical model. *Int Urogynecol J*. 2013 Jan;24(1):105-12.
- ³³ Larson KA, Luo J, Guire KE, Chen L, Ashton-Miller JA, DeLancey JO. 3D analysis of cystoceles using magnetic resonance imaging assessing midline, paravaginal, and apical defects. *Int Urogynecol J*. 2012 Mar;23(3):285-93.
- ³⁴ Larson KA, Luo J, Yousuf A, Ashton-Miller JA, Delancey JO. Measurement of the 3D geometry of the fascial arches in women with a unilateral levator defect and "architectural distortion". *Int Urogynecol J*. 2012 Jan;23(1):57-63.
- ³⁵ Касян Г.Р., Тупикина Н.В., Пушкарь Д.Ю. Способ оценки подвижности тазового дна у женщин с использованием трехмерного моделирования. Заявка на изобретение в ФИПС №2013151651 от 21.01.2014г
- ³⁶ Касян Г.Р., Тупикина Н.В., Пушкарь Д.Ю. Оценка подвижности тазового дна у женщин с недержанием мочи и пролапсом гениталий с использованием трехмерного моделирования // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2014. - №3 – с. 54-59.