

При наличии симптомов ГМП проводят комбинированное лечение, включающее гормонотерапию и селективные модуляторы негормональных рецепторов мочевого пузыря (М-холинолитики). Препарат Спазмекс®, содержащий тропсия хлорид (15 мг, 30 мг) имеет высокое сродство к М₁-, М₃-холинорецепторам и, обладая антимускариновым действием, снижает тонус детрузора. Помимо этого, Спазмекс® оказывает прямой миорелаксирующий эффект на мышцу мочевого пузыря. Показано, что тропсия хлорид не проникает через гематоэнцефалический барьер и не вызывает центральных побочных эффектов.

Полагают, что антимускариновые препараты и ЗГТ взаимно потенцируют действие друг друга. При таком сочетании стойкое положительное воздействие на сократительную активность детрузора проявляется уже через 3–4 нед лечения и длительно сохраняется.

При наличии стрессового недержания мочи легкой и средней степени тяжести к препаратам ЗГТ добавляют немедикаментозное лечение, включающее поведенческую терапию, тренировку мышц тазового дна, БОС-терапию (метод биологической обратной связи). При отсутствии должного эффекта, а также при исходно тяжелой степени стрессового недержания мочи рекомендуют хирургическое лечение, которое в настоящее время представлено многочисленными методиками и определяется индивидуально для каждой пациентки.

Таким образом, основой лечения симптомов УГР у женщин является ЗГТ (локальная и/или системная). По нашему мнению, применение комплексной терапии, включающей комбинацию ЗГТ и негормональных средств, позволяет повысить эффективность лечения. Требуется активное внедрение образовательных программ для женщин в постменопаузе, позволяющих сохранить здоровье и улучшить качество жизни.

Список использованной литературы

1. Barlow DH, Cardozo LD, Francis RM et al. Urogenital ageing and its effect on sexual health in older British women. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 87–91.
2. Al-Baqhdadi O, Ewies AA. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric* 2009; p. 91–105.
3. Calleja-Agius J, Brincat MP. Urogenital atrophy. *Climacteric* 2009; 12: 279–85.
4. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2008; 4: 584–603.
5. Gebhardt J, Richard D, Barrett T. Expression of estrogen receptor isoforms alpha and beta messenger RNA in vaginal tissue of premenopausal and postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2001; p. 1325–30.
6. Cavallini E, Dinario, Giocolano A et al. Estrogen receptor (ER) and ER-related receptor expression in normal and atrophic human vagina. *Maturitas* 2008; p. 219–25.
7. Raghunandan C, Agrawal S, Dubey P et al. A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women. *J Sex Med* 2010; p. 1284–90.
8. Sanchez-Rodriguez MA, Zacarias-Flores M, Arronte-Rosales A. Menopause as risk factor for oxidative stress. *Menopause* 2012; 19: 361–7.
9. Bebr GA, Schnorr CE, Moreira JC. Increased blood oxidative stress in experimental menopause rat model: the effect of vitamin A lowdose supplementation upon antioxidant status in bilateral ovariectomized rats. *Fundam Clin Pharmacol* 2012; 26: 235–49.
10. Costantino D, Guaraldi C. Effectiveness and safety of vaginal suppositories for the treatment of the vaginal atrophy in postmenopausal women: an open, non-controlled clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008; 12 (6): 411–6.
11. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause: NAMS* 2013; 20 (9): 888–902.
12. Simon JA, Lin VH, Radovich C, Bachmann GA. The Ospemifene Study Group. One-year long-term safety extension study of ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women with a uterus. *Menopause* 2013; 20: 418–27.
13. Балан ВЕ., Сметник ВП, Анкирская АС. и др. Урогенитальные расстройства в климактерии. В кн: Медицина климактерия. Под ред. ВП.Сметник. М.: Литтерра, 2006; с. 217–90.
14. Practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2004; p. 210–6.
15. Муравьева В.В. Микробиологическая диагностика бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1997.
16. Aksakal E, Akaras N, Tamboga IH et al. Relationship between oxidative stress and cardiomyopathic changes in ovariectomized rats. *Cardiology* 2011; 119: 235–41.
17. Sudob N et al. Estrogen prevents oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis in rats. *Circulation* 2001; 103: 724–9.

Полиморфизм генов рецепторов серотонина 5HT1A и 5HT2A в диагностике гиперактивного мочевого пузыря у женщин (результаты исследования)

Ф.Н.Махмеджанова¹, И.А.Аполихина^{1, 2}

¹ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России, Москва; ²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России

Резюме

Поиск потенциальных предикторов диагностики гиперактивного мочевого пузыря инициировало изучение полиморфизма генов рецепторов серотонина 5HT1A и 5HT2A у женщин с гиперактивным мочевым пузырем. Согласно полученным результатам разницы по частотам аллелей HTR1A -1019 (1016) C>G (rs6295) и HTR2A 102 C>T (S34S) (rs6313) между основной группой (с гиперактивным мочевым пузырем) и контрольной не было найдено.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, рецепторы серотонина 5HT1A и 5HT2A, полиморфизм генов.

Polymorphism of the serotonin 5HT1A receptor genes 5HT2A and in the diagnosis of overactive bladder in women (study results)

F.N.Makhmedjanova, I.A.Apolikhina

Summary

Search for potential predictors of diagnosis of overactive bladder led to the study of polymorphism of the serotonin 5HT1A receptor genes 5HT2A and women with overactive bladder. The results showed differences in frequencies of alleles HTR1A -1019 (1016) C>G (rs6295) and HTR2A 102 C>T (S34S) (rs6313) between the core group (with OAB) and the control group was found.

Key words: overactive bladder, serotonin 5HT1A receptors and 5HT2A, gene polymorphism.

Сведения об авторах

Махмеджанова Феруза Набибуллаевна – канд. мед. наук, докторант ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: fmkbmed@mail.ru
Аполихина Инна Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, руж. гинекологического отд-ния восстановительного лечения ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова

Актуальность

В настоящее время чрезвычайно важным является поиск потенциальных предикторов, которые могут помочь в идентификации генов-кандидатов диагностики гиперактивного мочевого пузыря (ГМП). Ни один фактор, генетический или фактор среды, нельзя считать единственной «причиной» развития ГМП, т.е. данное заболевание относится к мультифакториальным или болезням с наследственным предрасположением. По данным P.Moorthy и соавт., генетический фактор в 19% случаев является определяющим в патогенезе ГМП. Сам факт наличия такой предрасположенности не подвергается сомнению, но пути ее реализации до конца неясны. Это связано прежде всего со сложностью и динамичностью организма человека. Однако относительно общей популяции симптомы ГМП часто возникают у пациентов с тревожными состояниями и депрессией [1, 2]. Продолжая развивать это направление, по результатам опроса, согласно Госпитальной шкале тревоги и депрессии, полученным у 84 женщин с ГМП, частота тревоги и депрессии составила 87%, из них у 83% соответствовала клинически выраженному уровню тревоги и депрессии. Серотонин, участвующий во множестве нейрофизиологических и психических процессов в центральной нервной системе, тормозит развитие агрессии или депрессивных состояний. Более высокая предрасположенность женщин к эмоциональным расстройствам объясняется низким уровнем серотонина и нарушением механизма серотониновой передачи в период гормональной перестройки [3]. У человека ген рецептора серотонина HTR1A локализован на длинном плече 5-й хромосомы в области q11.2–q13, ген рецептора серотонина HTR2A находится на длинном плече 13-й хромосомы в области q14–q21, кодирует порядка 15 рецепторов серотонина, которые связывают гормоны, факторы роста и другие эндогенные лиганды. Среди них в качестве возможных предикторов диагностики ГМП выделили наиболее экспрессируемые в мозге – ген рецептора серотонина 1A (5HT1A) и в периферических тканях – ген рецептора серотонина 2A (5HT2A). Полиморфизмы генов определяют особенности индивидуального реагирования на любые изменения внешней среды. Согласно литератур-

ным данным предполагается, что в результате замены G на C в положении -1019 гена HTR1A экспрессия рецепторов 5HT1A усиливается и приводит к ослаблению серотонинергической нейротрансмиссии. Также было высказано предположение, что активация рецепторов 5HT2A при замене G на A в положении -1438 гена HTR2A приводит к возникновению депрессии, вегетативных расстройств и высокому риску развития синдрома раздраженного кишечника [4]. Все изложенное позволило сформулировать **цель** настоящей работы – изучить роль полиморфизма генов рецепторов серотонина 5HT1A и 5HT2A у женщин с ГМП.

Материалы и методы исследования

В ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» за период с 2010 по 2013 г. были обследованы 84 женщины с идиопатическим ГМП (средний возраст $53,80 \pm 1,58$ года) и 102 женщины (средний возраст $53,67 \pm 1,70$ года) без ГМП, которые составили контрольную группу. Объем выборки для данного исследования составил 186 женщин.

Критерии исключения:

- инфекция и другая патология мочевыводящих путей;
- нейрогенные расстройства мочеиспускания;
- диабетическая нейропатия;
- глаукома;
- тяжелый язвенный колит;
- миастения;
- менее 30 дней после лечения ГМП до ввода в исследование.

Критерии включения: женщины в возрасте 18 лет и старше с наличием поллакиурии (дневное мочеиспускание – 8 раз и чаще) и ноктурии (ночное мочеиспускание – 2 раза и чаще) в течение 3 мес и более, 3 urgentных позывов на мочеиспускание, по данным дневника учета мочеиспусканий, с недержанием мочи или без него в течение 3 дней.

Молекулярно-генетические методы исследования. Выделение ДНК выполнено по методу Higuchi с некоторыми модификациями, генотипирование осуществлено модифицированным методом примокающих проб с использованием оригинальных олигонуклеотидов.

Таблица 1. HTR1A -1019 (1016) C>G (rs6295)

n	Аллели	Основная группа		Контрольная группа	
		абс.	%	абс.	%
1	G/G	19	26,4	26	28,9
2	C/G	38	52,8	45	50,0
3	C/C	15	20,8	19	21,1

Таблица 2. HTR1A -1019 (1016) C>G (rs6295)

n	Аллели	Основная группа	Контрольная группа	Всего
1	G/G	19	26	45
2	C/G	38	45	83
3	Всего	57	71	128

Примечание. $\chi^2=0,15$.

Таблица 3. HTR1A -1019 (1016) C>G (rs6295)

n	Аллели	Основная группа	Контрольная группа	Всего
1	G/G	19	26	45
2	C/C	15	19	34
3	Всего	34	45	79

Примечание. $\chi^2=0,028$.

Таблица 4. HTR1A -1019 (1016) C>G (rs6295)

n	Аллели	Основная группа	Контрольная группа	Всего
1	C/G	38	45	83
2	C/C	15	19	34
3	Всего	53	64	117

Примечание. $\chi^2=0,027$.

n	Аллели	Основная группа		Контрольная группа	
		абс.	%	абс.	%
1	C/C	32	44,4	33	36,7
2	C/T	30	41,7	47	52,2
3	T/T	10	13,9	10	11,1

n	Аллели	Основная группа	Контрольная группа	Всего
1	C/C	32	33	65
2	C/T	30	47	77
3	Всего	62	80	142

Примечание. $\chi^2=1,511$.

n	Аллели	Основная группа	Контрольная группа	Всего
1	C/C	32	33	65
2	T/T	10	10	20
3	Всего	42	43	85

Примечание. $\chi^2=0,004$.

n	Аллели	Основная группа	Контрольная группа	Всего
1	C/T	30	47	77
2	T/T	10	10	20
3	Всего	40	57	97

Примечание. $\chi^2=0,798$.

Количественный анализ данных проведен с применением Microsoft Office Excel 2007 и методов описательной статистики (критерий χ^2).

Данное исследование было одобрено Комитетом по этике биомедицинских исследований.

Результаты

Полиморфные варианты генов рецепторов серотонина 1A (5HT1A) в основной (с ГМП) и контрольной группе представлены в табл. 1. Мы сравнивали группы по параметрам распределения частот аллелей, чтобы найти или исключить различия.

Результаты анализа значимости данных методом χ^2 приведены в табл. 2–4.

Интерпретация полученных данных. Сравнения распределения частот аллелей гена HTR1A -1019 (1016) C>G (rs6295) в основной (с ГМП) и контрольной группе со значениями χ^2 для таблиц сопряженности (без поправки Йейтса) $\chi^2=0,15$, $\chi^2=0,028$ и $\chi^2=0,027$ показали, что различия являются незначимыми, так как значения χ^2 располагаются в интервале от 0 до 3,84, и вероятность того, что реально наблюдаемый результат является чисто случайным, равна, по крайней мере, 1 из 20.

Интерпретация полученных данных. Сравнения частот аллелей гена HTR2A 102 C>T (S34S) (rs6313) в основной (с ГМП) и контрольной группе со значениями χ^2 для таблиц сопряженности (без поправки Йейтса) $\chi^2=1,511$, $\chi^2=0,004$, $\chi^2=0,798$ показали, что различия незначимы, так как значения χ^2 располагаются в интервале от 0 до 3,84, и вероятность того, что реально наблюдаемый результат является чисто случайным, равна, по крайней мере, 1 из 20.

Обсуждение полученных результатов

При изучении связи генетического полиморфизма в серотонинергической системе (5HT1A и 5HT2A) и сопоставлении своих данных с данными других авторов выявлено следующее. По литературным данным, участие замены -1019 C>G гена HTR1A приводит к изменению связывания ингибирующего фактора транскрипции гена HTR1A. След-

ствием является усиление экспрессии рецептора 5HT1A, что в результате приводит к ослаблению серотонинергической нейротрансмиссии. Показано, что функциональный полиморфизм -1019 G/C ассоциирован с тревожностью и склонностью к депрессии в характере, однако другие исследователи не нашли взаимосвязи данного полиморфизма с этими чертами личности [5–9].

Согласно полученным результатам полиморфных вариантов генов рецепторов серотонина HTR1A -1019 (1016) C>G (rs6295) и HTR2A 102 C>T (S34S) (rs6313) не выявило значимых различий в распределении частот аллелей между основной (с ГМП) и контрольной группой (см. табл. 1, 5). В 2011 г. опубликовано сразу несколько работ о полиморфизме генов рецепторов серотонина 1A и 2A, которые в основном связаны с депрессией. M.Kamata и соавт. изучали связь генетического полиморфизма в серотонинергической системе (генотипов триптофангидроксилазы 218 A/C, переносчика серотонина 5HTTLPR и рецептора 1438 G/A 5HT2A) и депрессии (дисфории, отсталости и вегетативных симптомов) и доказали (с использованием метода множественного регрессионного анализа), что аллель -1438G/A полиморфизма 5HT2A связан с общей депрессией ($p=0,005$) и вегетативными расстройствами ($p=0,001$), а аллель S из 5HTTLPR – с дисфорией ($p=0,012$). Ограничением исследования была относительно небольшая выборка [10].

M.Lebe и соавт. связывают повышение чувствительности к боли и депрессии у пациентов после поясничной хирургии с изменением рецепторов 5HTR1A, 5HTR2A и 5HTT [11].

С использованием позитронно-эмиссионной томографии E.Moses-Kolko и соавт. исследовали изменения не только уровня гормонов, но и рецепторов серотонина 1A и 2A в зависимости от возраста и пола (здоровая популяция в возрасте от 20 до 80 лет, $n=71$) и выявили, что у женщин с возрастом отмечается небольшое увеличение уровня эстрадиола и постсинаптических рецепторов 5HT1A ($p=0,004–0,005$), у мужчин тенденция к небольшому снижению уровня свободных андрогенов и рецепторов 5HT1A ($p=0,05–0,06$) [12].

По результатам исследования T.Markoutsaki и соавт., носители аллеля -1438 (G/A) полиморфизма рецепторов гена 5HT_{2A} имеют высокий риск развития синдрома раздраженного кишечника [13].

Заключение

Полученные нами данные не позволяют однозначно высказать о связи полиморфизма генов рецепторов серотонина 5HT_{1A} и 5HT_{2A}, а точнее, замены С на G в положении -1019 (1016) (rs6295) гена HTR1A и С на Т в положении 102 (S34S) (rs6313) гена HTR2A и симптомокомплекса ГМП у женщин. Возможно, ограничением исследования была относительно небольшая выборка. Может быть, с риском ГМП связаны полиморфизмы в других областях генов HTR1A и HTR2A? Симптомы ГМП часто возникают у пациентов с тревожными состояниями и депрессией. Серотонин тормозит развитие агрессии или депрессивных состояний. По результатам опроса, согласно Госпитальной шкале тревоги и депрессии, полученным у 84 женщин основной группы (с ГМП), частота тревоги и депрессии составила 87%, из них у 83% соответствовала клинически выраженному уровню тревоги и депрессии. Согласно результатам полиморфных вариантов генов рецепторов серотонина HTR1A -1019 (1016) С>G (rs6295) и HTR2A 102 С>Т (S34S) (rs6313) мы не нашли различий в распределении частот аллелей между основной (с ГМП) и контрольной группой, и это может отражать гетерогенность причин и факторов риска при ГМП. Возможно, накопление результатов в дальнейшем приведет к определенным выводам и выходу в клинику. Есть основание утверждать, что подобные исследования позволят понять молекулярно-генетические механизмы предрасположенности

ГМП, что сделает возможным сформировать группы высокого или низкого риска по отношению к развитию ГМП.

Литература

1. Turecki G. Dissecting the suicide phenotype: the role of impulsive-aggressive behaviours. *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30 (6): 398–408.
2. Owens MJ, Nemeroff CB. Role of Serotonin in the Pathophysiology of Depression: Focus on the serotonin transporter. *Clin Chem* 1994; 40: 288–95.
3. Roth BL. Irving Page Lecture: 5-HT_{2A} serotonin receptor biology: interacting proteins, kinases and paradoxical regulation. *Neuropharmacology* 2011; 61: 348–54.
4. Nebert DW. Polymorphisms in drug metabolizing enzymes: what is their clinical relevance and why do they exist. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 265–71.
5. Lemonde S, Turecki G, Bakish D et al. *J Neurosci* 2003; 23: 8788.
6. Domschke K, Freitag CM, Kublensbumer G et al. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7 (2): 183.
7. Huang Y, Battistuzzi C, Oquendo MA et al. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7: 441.
8. Rothe C, Gutknecht L, Freitag C et al. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7: 189.
9. Strobel A, Gutknecht L, Rothe C et al. *J Neural Transmission* 2003; 110: 1445.
10. Kamata M, Suzuki A, Yoshida K et al. *J Affect Disord* 2011; 135 (1–3): 374–6; doi: 10.1016/j.jad.2011.08.027. Epub 2011. Genetic polymorphisms in the serotonergic system and symptom clusters of major depressive disorder. Health Administration Center, Yamagata University, Japan.
11. Lebe M, Hasenbring MI, Schmieder K et al. Association of serotonin-1A and -2A receptor promoter polymorphisms with depressive symptoms, functional recovery, and pain in patients 6 months after lumbar disc surgery. Department of Medical Psychology and Medical Sociology, Faculty of Medicine, Ruhr University of Bochum, Bochum, Germany. *Pain*. 2012; pii: S0304-3959(12)00646-X. doi: 10.1016/j.pain.2012.11.017.
12. Moses-Kolko EL, Price JC, Shab N et al. Age, sex, and reproductive hormone effects on brain serotonin-1A and serotonin-2A receptor binding in a healthy population. Department of Psychiatry, Western Psychiatric Institute and Clinic, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA 15213, USA. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36 (13): 2729–40; doi: 10.1038/npp.2011.163.
13. Markoutsaki T, Karantanos T, Gazouli M et al. 5-HT_{2A} receptor gene polymorphisms and irritable bowel syndrome. 2nd Department of Gastroenterology, Evangelismos General Hospital, Athens, Greece. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45 (6): 514–7; doi: 10.1097/MCG.0b013e318205e13b.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ МК-1921.2013.7 по теме: «Разработка концепции оперативного лечения недержания мочи у женщин с использованием синтетических материалов и определение факторов прогноза успешного результата».

Местная анестезия в хирургии недержания мочи у женщин

М.Ю.Гвоздев, И.А.Рева, Н.В.Тупикина, Д.Ю.Пушкарь

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова
Минздрава России

Резюме

Введение. На сегодняшний день среди методов оперативного лечения стрессового недержания мочи все большую популярность завоевывают малоинвазивные методики. Применение мини-петель позволяет хирургу полностью контролировать процесс установки петли под средней частью уретры, а также выполнять операцию с минимальной степенью хирургической агрессии, в том числе под местной анестезией.

Цели и задачи. Данное исследование посвящено оценке эффективности и безопасности выполнения операции по установке субуретральной мини-петли Orviga под местной анестезией.

Материалы и методы. Проанализирован опыт лечения 28 пациенток, страдающих стрессовым недержанием мочи. Средний возраст составил 55,5 года. Предоперационное обследование включало осмотр в гинекологическом кресле с проведением функциональных проб («кашлевая» проба, проба с натуживанием), уретроцистоскопию, ультразвуковое и комплексное уродинамическое обследование. Всем пациенткам была выполнена установка субуретральной мини-петли Orviga под местной анестезией.

Результаты. Каких-либо серьезных интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений зафиксировано не было. Длительность оперативного пособия составляла в среднем 18,4 мин. Через 1 мес после операции ни у одной пациентки не было выявлено признаков обструктивного мочеиспускания. Не отмечено также и других осложнений, таких как инфицирование раны, болевой симптом, эрозия петли, диспареуния.

Выводы. Мини-петля Orviga обладает доказанной эффективностью в лечении недержания мочи и имеет ряд преимуществ перед другими синтетическими петлями. Меньшая стоимость расходных материалов для проведения анестезии, отсутствие необходимости в анестезиологической бригаде и дорогостоящем оборудовании, а также значительно меньший срок пребывания пациенток в стационаре позволяют значительно снизить финансовые затраты.

Ключевые слова: недержание мочи при напряжении, мини-петля, хирургическое лечение, местная анестезия.

Local anesthesia in surgery of urinary incontinence in women

M.Yu.Gvozdev, I.A.Reva, N.V.Tupikina, D.Yu.Pushkar

Summary

Introduction. To date, the methods of surgical treatment of stress urinary incontinence minimally invasive techniques are gaining more and more popularity. Application of mini-loops allows the surgeon to fully control the installation process of loops under the middle part of the urethra, as well as to perform the operation with minimal surgical aggression, under local anesthesia.