

# Характер морфологических и нейрофизиологических изменений у женщин с синдромом опущения промежности

Ю. А. Шельгин<sup>1</sup>, А. Ю. Титов<sup>1</sup>, А. Б. Шехтер<sup>2</sup>, А. А. Мудров<sup>1</sup>,  
О. М. Бирюков<sup>1</sup>, Ю. А. Джанаев<sup>1</sup>, М. А. Войнов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии» Минздрава РФ

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ

## Pattern of morphological and neurophysiologic changes in women with the syndrome of the descending perineum

Yu. A. Shelygin<sup>1</sup>, A. Yu. Titov<sup>1</sup>, A. B. Shekhter<sup>2</sup>, A. A. Mudrov<sup>1</sup>, O. M. Biryukov<sup>1</sup>,  
Yu. A. Dzhanyayev<sup>1</sup>, M. A. Voynov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology»  
Ministry of healthcare of the Russian Federation

<sup>2</sup> State educational government-financed institution of higher professional education  
«Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**Цель исследования.** Проведение морфологической оценки соединительнотканых структур промежности и выявление нейрофизиологических нарушений тазового дна у пациенток с синдромом опущения промежности (СОП).

**Материал и методы.** Объектом исследования послужили 39 женщин в возрасте от 21 года до 68 лет с СОП, имевших клинико-инструментальные признаки синдрома опущения промежности.

**Aim of investigation.** To determine morphological rating of connective tissue structures of perineum and detect neurophysiologic disorders of pelvic floor in patients with the *descending perineum syndrome* (DPS).

**Material and methods.** Original study included 39 women with DPS in the age of 21 to 68 years, with clinical and instrumental signs of descending perineum syndrome.

**Шельгин Юрий Анатольевич** – доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «ГНЦ колопроктологии» Минздрава РФ

**Shelygin Yury A** – MD, PhD, professor, head of the Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology»

**Титов Александр Юрьевич** – доктор медицинских наук, руководитель отделения общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «ГНЦ колопроктологии» Минздрава РФ

**Шехтер Анатолий Борухович** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории экспериментальной патоморфологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ

**Мудров Андрей Анатольевич** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «ГНЦ колопроктологии» Минздрава РФ

**Бирюков Олег Михайлович** – аспирант отделения общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «ГНЦ колопроктологии» Минздрава РФ

**Джанаев Юрий Архипович** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии ФГБУ «ГНЦ колопроктологии» Минздрава РФ

**Войнов Михаил Андреевич** – аспирант отделения общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «ГНЦ колопроктологии» Минздрава РФ. Контактная информация: mv28@mail.ru; 123423, Москва, ул. Саляма Адилья, д. 2

**Voynov Michael A** – post-graduate student of department of general and reconstructive coloproctology, Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology». Contact information: mv28@mail.ru; 123423, Moscow, Salyam-Adilya street, 2

Выполнено сравнительное исследование строения соединительных структур у 14 пациенток с СОП – основная группа и у 10 женщин без клинико-инструментальных признаков СОП – контрольная группа. У 27 пациенток с СОП исследовались проводимость по половым нервам, латентность F-волны и потенциал двигательной активности анального сфинктера.

**Результаты.** У обследованных основной группы выявлены изменения коллагенового каркаса кожи промежности, связок таза, стенок влагалища с заметной диссоциацией, дезорганизацией и деструкцией коллагена, что сопровождалось выраженным гиперэластозом и лимфостазом в соединительнотканых структурах промежности.

У 88,8% пациенток с СОП обнаружено статистически значимое нарушение проведения электрических импульсов по половым нервам, а у 70,4% – выраженная денервация нервных волокон рефлекторной дуги от крестцового отдела позвоночника до анального сфинктера.

**Выводы.** Наряду с отчетливыми изменениями соединительнотканых структур промежности, СОП характеризуется нейрофизиологическими нарушениями тазового дна, регистрирующимися не только в зоне периферической иннервации, но и на протяжении всей рефлекторной дуги.

**Ключевые слова:** синдром опущения промежности, тазовый пролапс, эстроген, коллаген, соединительная ткань, дисплазия, латентность F-волны.

Comparative study of pattern of connective tissue structures in 14 DPS patients that constituted main group and in 10 women without clinical and instrumental DPS signs (control group) was carried out. In 27 DPS patients conductivity of genitofemoral nerve, F-wave latency and anal sphincter motor activity potential were investigated.

**Results.** In main group changes of collagen skeleton of perineal skin, pelvic ligaments, vaginal walls with significant dissociation, disorganization and breakdown of collagen was revealed that was associated by severe hyperelastosis and lymphostasis in connective tissue structures of perineum.

In 88,8% of patients with DPS statistically significant disorder of electric conductivity by genitofemoral nerves, and in 70,4% - severe denervation of reflex arch from sacral region of vertebral column to anal sphincter was revealed.

**Conclusions.** Along with distinct changes of connective tissue structures of perineum, DPS it is characterized by neurophysiologic disorders of pelvic floor registered not only in peripheral innervation zone, but also along the whole reflex arch.

**Key words:** descending perineum syndrome, pelvic prolapse, estrogen, collagen, connective tissue, dysplasia, F-wave latency.

По данным Всемирной организации здравоохранения, более 40% трудоспособного населения индустриально развитых стран страдает запорами, при этом около 80% в этой категории больных составляют женщины различных возрастных групп. Преобладание женщин обусловлено нарушением анатомической структуры поддерживающего аппарата прямой кишки и эвакуаторной функции последней. Эти нарушения приводят к таким заболеваниям, как ректоцеле, внутренняя инвагинация либо выпадение прямой кишки. Анатомо-функциональные изменения затрагивают, как правило, и другие органы таза. Клинически это проявляется недержанием мочи, опущением и выпадением внутренних женских половых органов.

Таким образом, развивается характерный симптомокомплекс, связанный с нарушением фиксации органов таза, – *синдром опущения промежности* (СОП). В англоязычной литературе данный термин формулируется как «тазовый пролапс». Между тем точное определение термина пролапс (лат. *prolapsus* – выпадение) обозначает «выпадение» наружу того или иного органа, а «синдром опущения промежности» более верно подчеркивает морфофункциональный аспект опущения органов таза и отражает единый патогенез различных клинических признаков, которые в

настоящее время выделяются в отдельные нозологические формы.

По нашему мнению, целесообразно использовать рассматриваемый термин как синдром опущения промежности с пролапсом того или иного органа при выпадении его наружу. Чаще всего данный синдром встречается у лиц старших возрастных групп. Однако проведенное нами исследование свидетельствует, что заболевание может развиваться и у женщин молодого возраста, ведущих «рафинированный» образ жизни, никогда не рожавших, не имевших избыточных физических нагрузок.

Вполне логичным выглядит общепринятое заключение, что одной из причин развития заболевания может являться какое-либо нарушение работы желез внутренней секреции. Проведенный нами анализ литературы подтвердил, что в публикациях, посвященных лечению урологических и гинекологических заболеваний, важная роль в развитии синдрома опущения промежности отводится неполноценности соединительной ткани [1, 4, 5, 7, 8, 10, 19, 20]. При этом патологические изменения соединительнотканых структур, возникающие в перименопаузальном и постменопаузальном периодах, авторы объясняют дефицитом эстрогенов [1, 4, 9, 13, 17, 18]. Вместе с тем исследователи указывают на то, что вследствие недостатка эстрогена одновременно с клиническими

проявлениями СОП развиваются такие системные нарушения, как дистрофия и истончение кожных покровов, остеопороз и т. п. На сегодняшний день получила широкое распространение теория системной (врожденной) дисплазии соединительной ткани как ведущей причины развития синдрома опущения промежности. Однако, по данным последних исследований, проведенных в ГНЦ колопроктологии, СОП может развиваться на фоне нормального гормонального статуса. В то же время многие авторы подчеркивают важную роль нарушений иннервации в развитии и прогрессировании СОП.

В связи с изложенным **целью** нашего исследования было оценить характер нейрофизиологических нарушений структур тазового дна и развивающихся на этом фоне изменений соединительнотканых структур промежности у пациенток с СОП.

### Материал и методы исследования

Объектом исследования послужили 39 женщин в возрасте от 21 года до 68 лет с СОП, имевших клинично-инструментальные признаки синдрома опущения промежности и пролапса тазовых органов. Во всех случаях выявлялось ректоцеле. В 14 (35,9%) наблюдениях обнаружено внутреннее выпадение прямой кишки (в 5 оно сочеталось с энтероцеле, в 4 — с сигмоцеле) — табл. 1.

Анализ современной литературы свидетельствует о многочисленных публикациях, описывающих изменения коллагена и эластина в связках малого таза (маточно-крестцовой, коронарной и др.), а также в стенке влагалища и уретры у рассматриваемой категории больных. Между тем морфологические (гистологические, гистохимические и электронно-микроскопические) данные о структуре и состоянии этих органов немногочисленны и противоречивы. Основные противоречия име-

Таблица 1

Характеристика обследованных пациенток с синдромом опущения промежности ( $n=39$ )

Характеристики	Показатели
Средний возраст, лет	46,3±13,2 (от 21 до 68)
Средняя длительность анамнеза заболевания, лет	10,1±3,8
Нозологические формы, абс. число (%):	
ректоцеле	39 (100)
внутренняя инвагинация прямой кишки	14 (35,9)
В том числе в сочетании:	
с сигмоцеле	4 (10,3)
с энтероцеле	5 (12,8)

ются в результатах биохимических исследований коллагена разных типов. Недостаточно сведений о содержании, биосинтезе и катаболизме коллагена, эластина и протеогликанов. Важно подчеркнуть, что морфологические характеристики кожи промежности вообще отсутствуют в доступной нам литературе [3, 5–8, 10, 11, 14–16, 21, 22].

Учитывая сказанное, после изучения гормонального фона нами проведено сравнительное исследование строения соединительных структур у 10 женщин без клинично-инструментальных признаков СОП (*контрольная группа*) и у 14 пациенток с СОП (*основная группа*). Исследования выполнялись в лаборатории экспериментальной патоморфологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

В процессе выполнения работы использовались гистологические, гистохимические, электронно-микроскопические методы. Материалом для исследований послужили фрагменты перианальной кожи, а также биоптаты связочных структур малого таза, участки стенки влагалища. Забор материала осуществляли во время общепроктологических операций у больных контрольной группы и при оперативном лечении в случаях ректоцеле, выпадения прямой кишки у больных основной группы.

Статистический анализ выполнен с применением стандартного пакета статистических программ SPSS 13.0 for Windows — использовались приемы изучения корреляции для малых выборок. Были изучены данные описательной статистики, проанализированы таблицы сопряженности (критерии  $\chi^2$  и V Крамера); проведен корреляционный анализ с применением критерия Спирмена ( $R_s$ ). Кроме того, выраженность морфологических признаков патологических изменений ткани при различных стадиях заболевания оценивали с использованием процедур группового сравнения (H-критерий Краскела–Уоллиса, KW) и путем попарного сравнения групп в случае обнаружения статистически значимых различий при групповом анализе (U-критерий Манна–Уитни, MW). Уровень значимости различий был принят равным 0,05. Во всех случаях применялись двусторонние критерии.

### Гистологические и гистохимические исследования

В процессе морфологических исследований нормальной кожи промежности выявлен ряд особенностей, характерных только для указанной анатомической области. Прежде всего сеть эластических волокон в промежности является более плотной, что, вероятно, связано с функциональными особенностями кожного покрова этой зоны. При анализе имеющихся данных обращает внимание повышенное содержание микрососудов как в сосочковом, так и в сетчатом слое дермы.

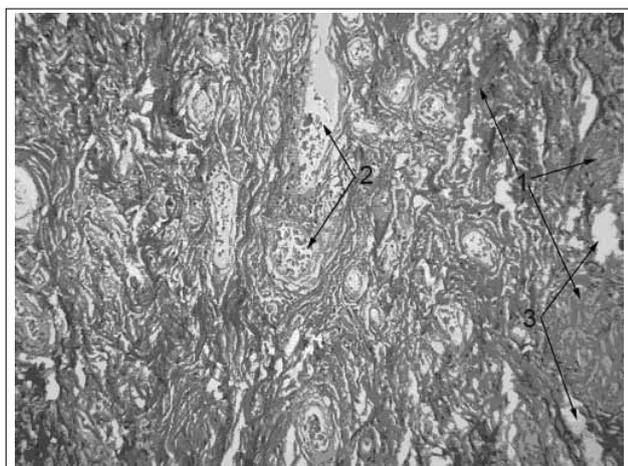


Рис. 1. Гистогарма кожи перианальной области у женщин без клинико-инструментальных признаков СОП. Окраска пикрофуксином по ван-Гизону,  $\times 200$ . В сетчатом слое дермы характерное плетение коллагеновых волокон (1), повышенное количество полнокровных кровеносных микрососудов (2) и лимфатических сосудов (3)

Сосуды, которые относятся к капиллярам, артериолам и венулам, полнокровны, просвет их расширен. Выявляется повышенное содержание сосудисто-нервных пучков в глубоких слоях дермы. Отмечается повышенное количество лимфатических сосудов с расширенным просветом, заполненных лимфой. Повышенная васкуляризация и лимфообращение в дерме промежности являются отличительным признаком кожи перианальной области (рис. 1).

Анализ результатов исследования проводился с помощью балльной оценки 20 морфологических признаков, что характеризовало патологические изменения в соединительной ткани промежности. Каждый признак оценивался по 4-балльной системе: 0 – нет изменений по сравнению с контролем, 1 – незначительные изменения, 2 – умеренные изменения, 3 – выраженные изменения, 4 – максимальные изменения.

Наиболее характерной патологической особенностью для кожного покрова промежности у женщин с СОП является нарушение коллагенового каркаса дермы. Изменения коллагеновых структур по сравнению с контролем отмечались во всех случаях, но степень выраженности этих изменений варьировала у разных больных от 1 до 4 баллов (табл. 2).

По сравнению с контрольной группой выявлены следующие статистически значимые изменения коллагеновых структур у больных с СОП:

- разрыхление (диссоциация) коллагеновых волокон и пучков волокон;
- разволокнение коллагеновых пучков на волокна со значительной деструкцией волокон и пучков, которая выражается в их фрагментации;
- значительное истончение пучков и волокон;
- дезорганизация и дезинтеграция коллагено-

Таблица 2

Балльная оценка выраженности морфологических признаков соединительнотканной дисплазии кожи

Морфологические признаки	Средний балл
<b>I. Эпидермис</b>	
1.1. Дистрофия	1,9 $\pm$ 0,6
1.2. Гипертрофия	0,4 $\pm$ 0,2
1.3. Атрофия	0,8 $\pm$ 0,3
<b>II. Коллагеновые структуры</b>	
2.1. Разрыхление/разволокнение	3,1 $\pm$ 0,8
2.2. Дезорганизация и дезинтеграция	3,2 $\pm$ 0,4
2.3. Фрагментация	2,3 $\pm$ 1,3
2.4. Ослабление фуксинофилии	1,3 $\pm$ 0,4
2.5. Неравномерная плотность	2,2 $\pm$ 0,8
<b>III. Эластические волокна</b>	
3.1. Гиперэластоз	3,0 $\pm$ 1,3
3.2. Фрагментация	1,1 $\pm$ 1,3
<b>IV. Клетки</b>	
4.1. Уменьшение числа фибробластов	1,9 $\pm$ 0,9
4.2. Дистрофия фибробластов	2,2 $\pm$ 0,8
4.3. Макрофаги (увеличение числа)	1,9 $\pm$ 0,5
4.4. Лимфоциты (увеличение числа)	2,3 $\pm$ 1,2
4.5. Тучные клетки (увеличение числа)	2,4 $\pm$ 0,4
4.6. Дегрануляция тучных клеток	2,2 $\pm$ 1,1
<b>V. Сосуды</b>	
5.1. Увеличение числа	2,4 $\pm$ 0,4
5.2. Васкулит	2,2 $\pm$ 0,6
5.3. Периваскулярная инфильтрация	2,4 $\pm$ 0,4
5.4. Лимфостаз	1,6 $\pm$ 1,3



Рис. 2. Гистогарма кожи промежности (здесь и далее у пациенток с СОП) при окраске пикрофуксином по ван-Гизону,  $\times 400$ . Резкое разрыхление, фрагментация и дезорганизация коллагеновых волокон дермы, архитектура дермы нарушена, ослабление фуксинофилии волокон

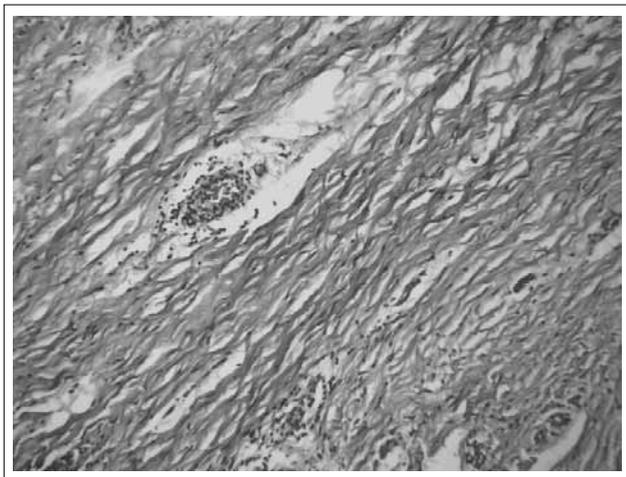


Рис. 3. Гистограмма кожи промежности при окраске гематоксилином и эозином,  $\times 200$ . Взаимопараллельное расположение коллагеновых волокон в дерме

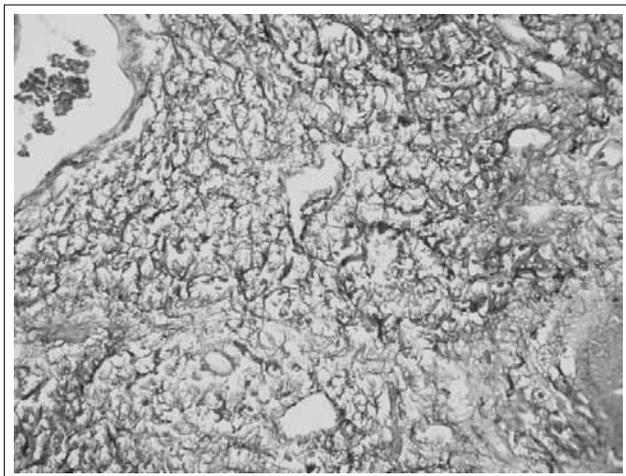


Рис. 4. Гистограмма кожи промежности при окраске орсеином,  $\times 400$ . В области разрыхления дермы видна густая сеть эластических волокон

вой сети вплоть до полного разрушения специфической архитектоники дермы;

– ослабление фуксинофилии волокон (черный цвет) при окраске по ван-Гизону (рис. 2).

Кроме того, при выраженных формах болезни в сосочковом и сетчатом слоях дермы обнаруживались участки, где коллагеновые волокна ориентированы взаимопараллельно. Такую же архитектуру имеет рубцовая ткань, а также кожная ткань стрий, возникающих при растяжении кожи живота у женщин после беременности и родов. Подобные участки тканей имеют одновременно плотную и рыхлую структуру коллагеновых волокон (рис. 3).

При изучении эластических волокон в дерме кожного покрова промежности установлено, что они в значительно меньшей степени подвергаются деструкции, чем коллагеновые, в участках разрыхления последних происходит сгущение сети эластических волокон (рис. 4). Соотношение с

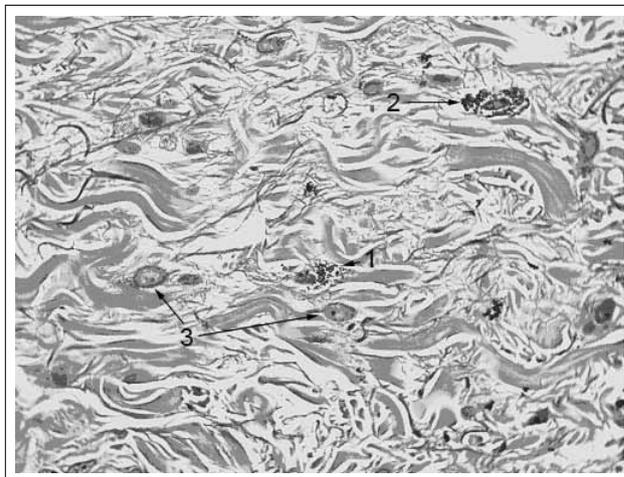


Рис. 5. Гистограмма кожи промежности: полутонкий срез,  $\times 1000$ . Видны две тучные клетки (1, 2), одна с дегрануляцией (2), а также редкие измененные фибробласты (3)

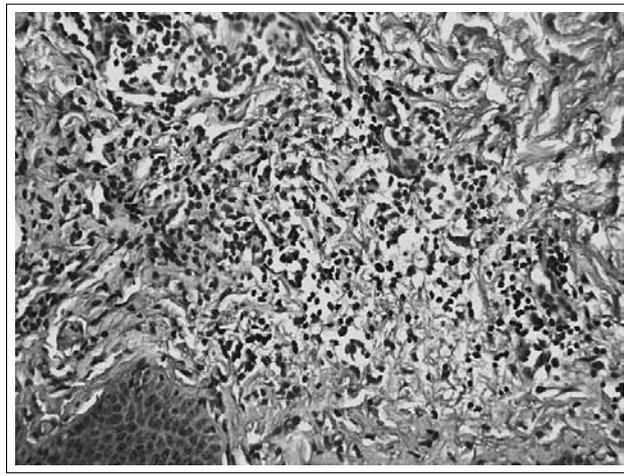


Рис. 6. Гистограмма кожи промежности при окраске гематоксилином и эозином,  $\times 400$ . Крупный воспалительный инфильтрат в дерме

коллагеновыми волокнами по занимаемой площади на срезе становится равным от  $1 \times 3$  до  $1 \times 8$  (в норме  $1 \times 14-15$ ). Все это свидетельствует о развитии гиперэластоza связочного аппарата таза. Соотношение эластических и коллагеновых волокон в дерме кожи при опущении промежности составляет  $1:4,7$  (в норме  $1:14,5$ )

При изучении клеточной структуры соединительной ткани у больных с СОП также определяются характерные гистологические изменения. Общее количество фибробластов в разных участках значительно уменьшено, отмечаются дистрофические и апоптотические изменения в цитоплазме и ядрах клеток вплоть до разрушения клеточного ядра, что говорит о повышенном апоптозе фибробластов, отвечающих за синтез межклеточного матрикса в соединительной ткани при СОП. При этом в ткани повышается содержание лимфоцитов, макрофагов и тучных клеток, обнаруживается увеличение размеров и числа лим-

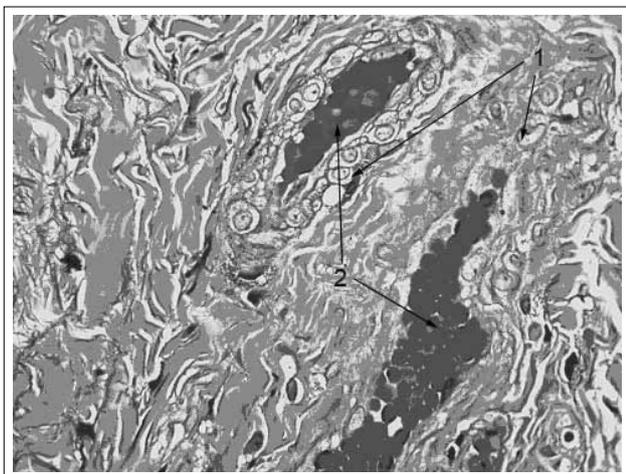


Рис. 7. Гистограмма кожи промежности: полутонкий срез, ×1000. Продуктивный васкулит (1) и сладж эритроцитов (2) в просвете сосудов

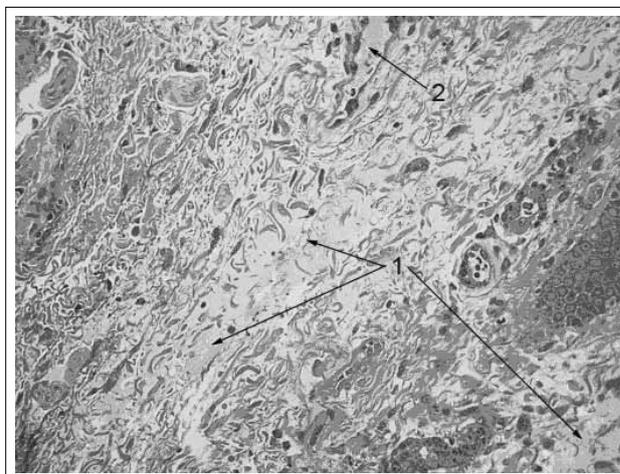


Рис. 8. Гистограмма кожи промежности: полутонкий срез, ×400. Сосочковый слой дермы. Между разволокненными и фрагментированными коллагеновыми пучками и волокнами содержится мелковакуолизованная масса (лимфа) — 1. Вверху лимфатический сосуд с такой же массой в просвете — 2

Таблица 3

Балльная оценка выраженности морфологических признаков связок у больных с опущением промежности

Морфологические признаки	Средний балл
1. Коллагеновые структуры	
1.1. Разрыхление	2,9±0,9
1.2. Истончение	2,1±1,1
1.3. Деструкция	1,7±0,3
1.4. Дезорганизация	2,6±0,6
1.5. Уплотнение (фиброз)	1,4±0,4
2. Эластические волокна	
2.1. Диффузный гиперэластоз	1,6±0,7
2.2. Очаговый гиперэластоз	1,7±0,3
3. Клетки (фибробласты)	
3.1. Уменьшение числа	1,4±0,3
3.2. Дистрофия, деструкция	1,6±0,6
4. Сосуды	
4.1. Увеличение числа	1,9±0,9
4.2. Гемостаз, сладж	1,4±0,4
4.3. Лимфостаз	2,1±1,1

фомакрофагальных инфильтратов в сосочковом и сетчатом слоях дермы. В инфильтратах, которые располагаются периваскулярно, выявляется примесь нейтрофилов, что указывает на воспалительный характер изменений. В тучных клетках отмечается дегрануляция, свидетельствующая о их активной функции (рис. 5 и 6).

Общее содержание кровеносных сосудов всех калибров (капилляров, венул, артериол, артерий и вен) увеличено по сравнению с нормой (2–3 балла) — табл. 3. Имеются признаки нарушения микроциркуляции в виде стаза и сладжа эритро-

цитов. В просвете сосудов встречаются скопления нейтрофилов (лейкотромбы). Сосуды полнокровны, просвет их расширен, что говорит об усилении кровообращения в области органов малого таза (рис. 7).

Особый интерес представляют изменения лимфатических сосудов. У больных с СОП количество лимфатических сосудов разного калибра с расширенным просветом значительно увеличивается. Стенка их состоит из слоя эндотелиальных клеток и очень тонкого слоя уплотненной ткани, просвет заполнен гомогенной или мелкозернистой лимфой. Встречаются также участки, где в разрыхленной ткани дермы в межволоконном пространстве скапливается мелкозернистая масса, аналогичная содержимому лимфатических сосудов. Это свидетельствует о «пропитывании» ткани лимфой, что является следствием выраженного лимфостаза (рис. 8).

Изменения в гистологической структуре связок при СОП, как и в коже промежности, касаются главным образом коллагеновых волокон, что видно при балльной оценке изменений тканей (см. табл. 3), но гиперэластоз, выявляющийся в связочном аппарате таза, носит не столь выраженный характер по сравнению с кожей. Прежде всего изменения заключаются в значительном разрыхлении коллагеновых пучков и разволокнении их на отдельные волокна, истончении и частичной деструкции (фрагментации) — рис. 9.

Клеточные элементы в связках представлены в основном веретеновидными фибробластами с палочковидным ядром. В фибробластах, особенно в разрыхленных участках, отмечаются дистрофические изменения вплоть до кариопикноза и кариорексиса. Общее их количество уменьшено, хотя и не в такой степени, как в коже.

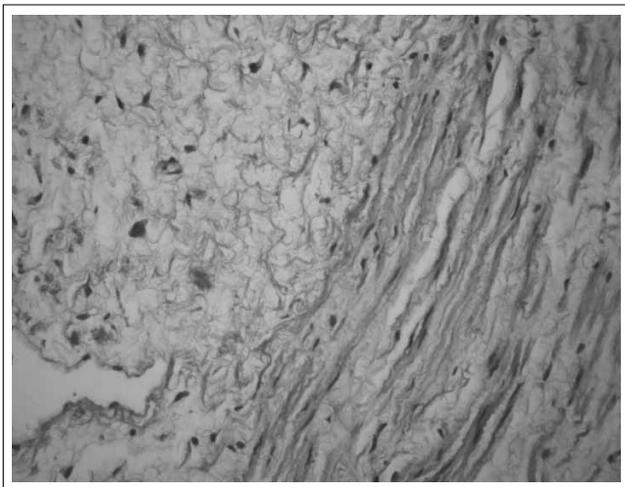


Рис. 9. Гистограмма связки малого таза при окраске гематоксилином и эозином,  $\times 400$ . Справа полностью дезорганизованная ткань связки с резко истонченными и беспорядочно расположенными коллагеновыми волокнами, справа лучше сохранившаяся ткань с продольным расположением разрыхленных волокон

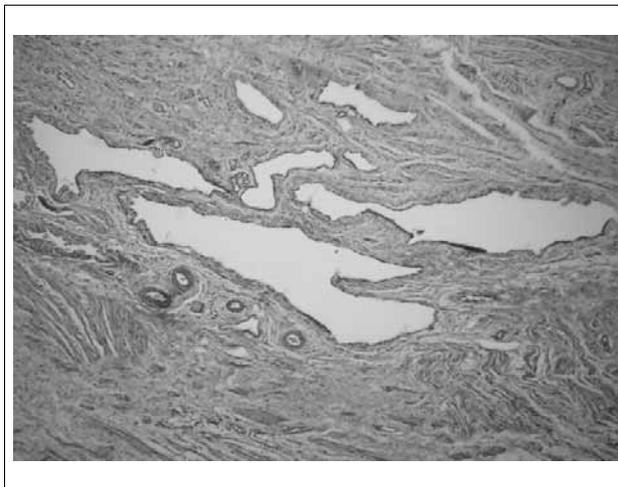


Рис. 11. Гистограмма связки малого таза при окраске гематоксилином и эозином,  $\times 100$ . Резко расширенные лимфатические коллекторы и кавернозная структура ткани



Рис. 10. Гистограмма связки малого таза: полутонкий срез,  $\times 400$ . Резко разрыхленные коллагеновые пучки, дезорганизация структуры связок. Слева сверху крупный пучок гладкомышечных клеток (1), окруженный сетью эластических и коллагеновых волокон. Фибробласты немногочисленны, расположены беспорядочно и частично подвергаются дистрофии и апоптозу (2)

Однако эти изменения также свидетельствуют о гибели фибробластов и нарушении синтеза межклеточного матрикса. Особенностью связочного аппарата малого таза является наличие в ткани связок пучков гладкомышечных клеток, аналогичных гладким мышцам миометрия матки (рис. 10).

Как и в коже промежности, в ткани связок таза увеличено содержание кровеносных и лимфатических сосудов всех калибров, что указывает на усиление кровотока и лимфотока в соединительнотканых структурах тазовой области. Стенки

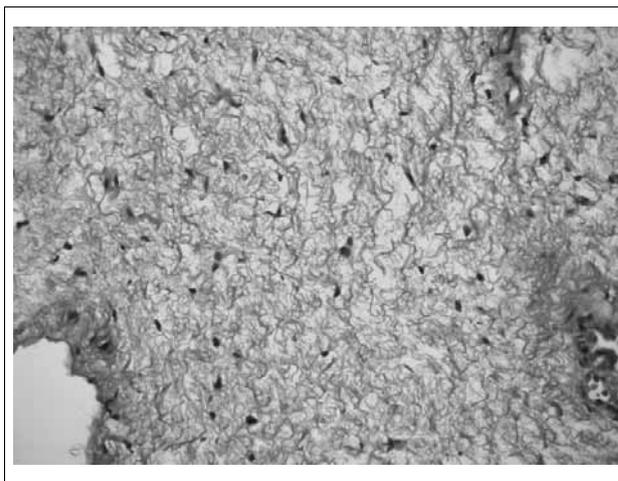


Рис. 12. Гистограмма стенки влагалища при окраске по ван-Гизону,  $\times 400$ . Резкое истончение, разволокнение, деструкция и дезорганизация коллагеновых волокон подслизистой оболочки

артерий и реже вен часто подвергаются периваскулярному склерозу, особенно в фиброзно-измененных участках связок. Лимфатические сосуды бывают настолько расширены, что ткань приобретает кавернозный характер, что также говорит о выраженных явлениях лимфостаза (рис. 11).

При исследовании структуры стенки влагалища у пациенток с СОП результат не соответствовал нашим ожиданиям. Слизистая оболочка и мышечные слои были не изменены. Выявленные отклонения касались только подслизистого слоя, где имелось разрыхление сети коллагеновых волокон. В биоптатах определялись немногочисленные эластические волокна, т. е. гиперэластоз отсутствовал (рис. 12).

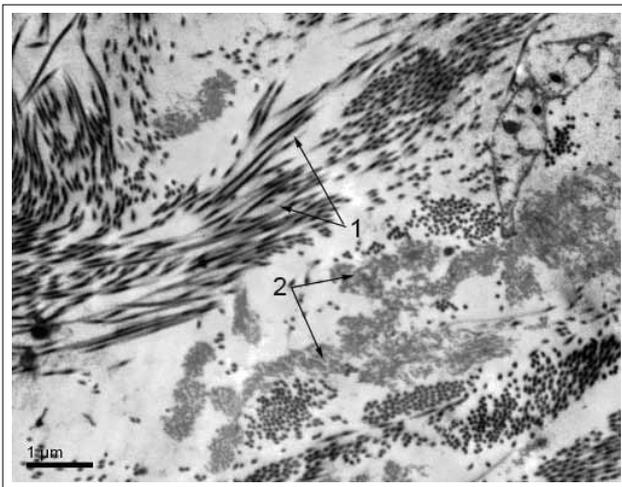


Рис. 13. Электроннограмма связки таза при увеличении  $\times 15\,000$ . Разрыхление и дезорганизация пучков фибрилл (1), участки лизиса фибрилл (2)

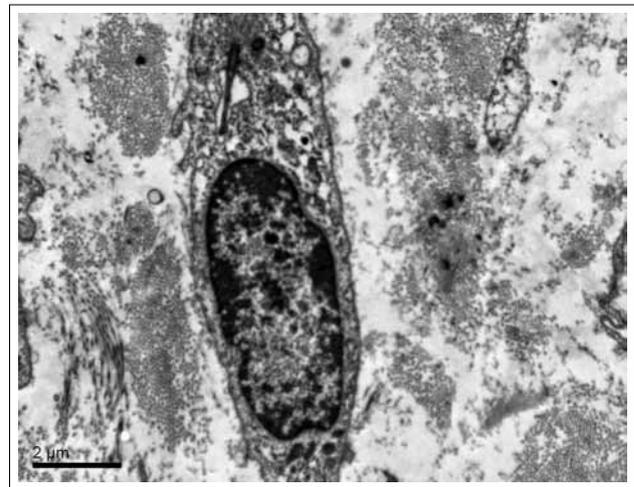


Рис. 15. Электроннограмма кожи промежности при увеличении  $\times 10\,000$ . В центре неактивный фиброцит с бедной цитоплазмой и лизосомами

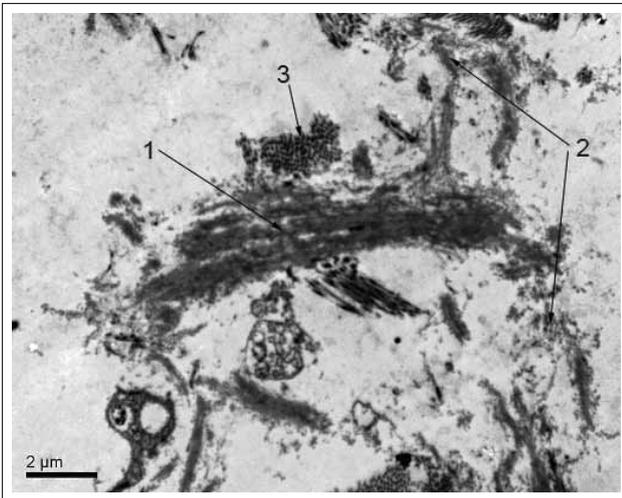


Рис. 14. Электроннограмма кожи промежности при увеличении  $\times 8000$ . В центре незрелое эластическое волокно с преобладанием фибриллярного компонента (1). Вокруг резко разрыхленные коллагеновые пучки, мелкие эластические волокна (2) и поперечно-связанный филаментный агрегат (CBFA) или тельце Luse (3)

### Электронно-микроскопические исследования

Электронно-микроскопическое изучение биоптатов кожи промежности и связок малого таза у больных с СОП подтвердило данные световой микроскопии о значительном нарушении коллагена на разных структурных уровнях: фибриллы, пучки фибрилл (волокон) и пучки волокон.

В результате проведенного исследования выявлены признаки нарушения биосинтеза, фибрилло-, фиброгенеза и катаболизма коллагена. Наличие признаков лизиса, дезорганизации и деструкции фибрилл и пучков, уменьшение в ткани содержания коллагеновых структур свидетельствуют о преобладании катаболизма над биосинтезом

и фибрилlogenезом. Обнаружены признаки необычных форм фибрилlogenеза — поперечно-связанные филаментные агрегаты (CBFA) или тельца Luse с длиной периода 180 нм. Возможно, именно дефектный фибрилlogenез является важным фактором повышенного распада коллагеновых структур (рис. 13 и 14).

Клеточные элементы в дерме кожи промежности и в связках таза представлены преимущественно фибробластами. Однако их отдельные виды в коже и связках значительно различаются. В коже промежности преобладают неактивные конечные формы дифференцировки — фиброциты. Они имеют ядро с плотным хроматином и без ядрышка, бедную органеллами цитоплазму с плохо развитым *гранулярным эндоплазматическим ретикулулом* (ГЭР) и *комплексом Гольджи* (КГ). Такая ультраструктура указывает на отсутствие заметного биосинтеза белков (в частности коллагена) и протеогликанов. При СОП в дерме практически не встречаются активные формы фибробластов с выраженными цистернами ГЭР и КГ. В то же время видны клетки с признаками дистрофии и апоптоза — увеличение содержания лизосом в цитоплазме, резкое обеднение органеллами, очаги деструкции в цитоплазме, кариопикноз (рис. 15).

Фиброцитов в связках таза относительно мало. Там преобладают две формы фибробластов, представленные приблизительно поровну: 1) клетки с выраженным ГЭР и КГ в цитоплазме; 2) клетки с выраженными признаками дистрофии и апоптоза вплоть до деструкции (рис. 16).

Вероятно, сравнительно высокая степень гибели фибробластов обуславливает активацию биосинтеза эластина, а также ферментов катаболизма коллагена — коллагеназ (металлопротеиназ) в оставшихся клетках. Возможно, в связках коллаген синтезируется, но в дефектных формах, и быстрее подвергается коллагенолизу. Таким образом, полученные данные могут свидетельствовать о первич-

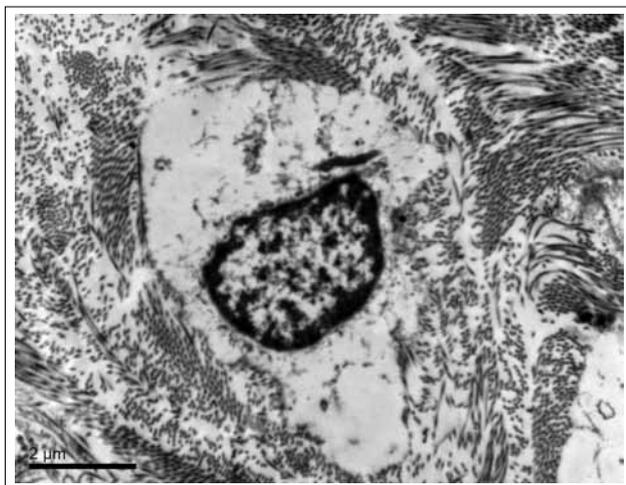


Рис. 16. Электроннограмма связки таза при увеличении  $\times 12\ 000$ . Деструкция цитоплазмы и цитолеммы фибробласта, карнопикноз

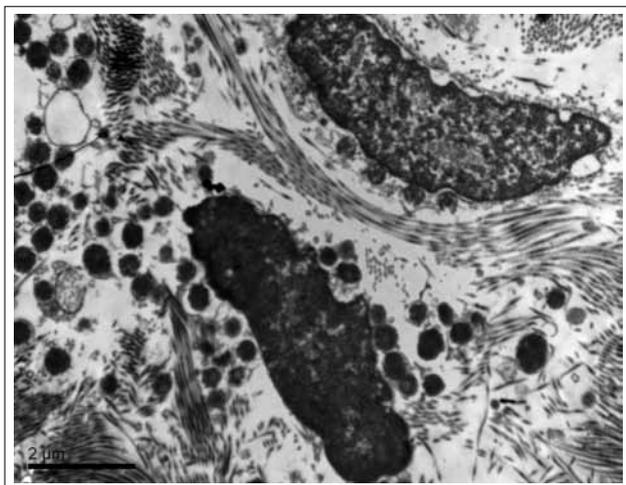


Рис. 17. Электроннограмма связки таза при увеличении  $\times 12\ 000$ . Дегрануляция тучной клетки

ном поражении фибробластов на уровне генотипа: дефектный фибриллогенез; активный биосинтез эластина, а также ферментов катаболизма коллагена — коллагеназ (металлопротеиназ), несмотря на клеточно-тканевое взаимодействие.

Другие клеточные элементы в коже и связках встречаются реже. Это в основном макрофаги с лопастным ядром, ворсинчатой поверхностью и с многочисленными гранулами в цитоплазме, тучные клетки со специфическими гранулами в цитоплазме. Встречается также феномен дегрануляции тучных клеток, что связано с обогащением ткани гепарином и другими субстанциями, играющими важную роль в регуляции микроциркуляции тканей (рис. 17).

Помимо этого, при электронной микроскопии выявляются избыточное по отношению к коллагену образование эластических волокон, нарушения в их созревании и структуре, а также признаки нарушения эластиногенеза. Указанные изменения говорят о том, что в соединительной ткани отмечается выраженный гиперэластоз (рис. 18).

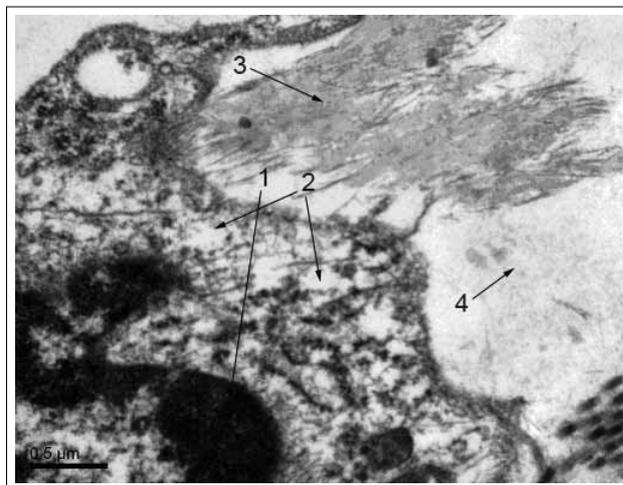


Рис. 18. Электроннограмма связки таза при увеличении  $\times 40\ 000$ . Часть активного фибробласта с хорошо выраженным ГЭР (1) и многочисленными секреторными вакуолями вблизи цитолеммы (2). Формирование эластического волокна вблизи клетки: на периферии преобладает фибриллярный компонент (3), в центре — эластиновый (4)

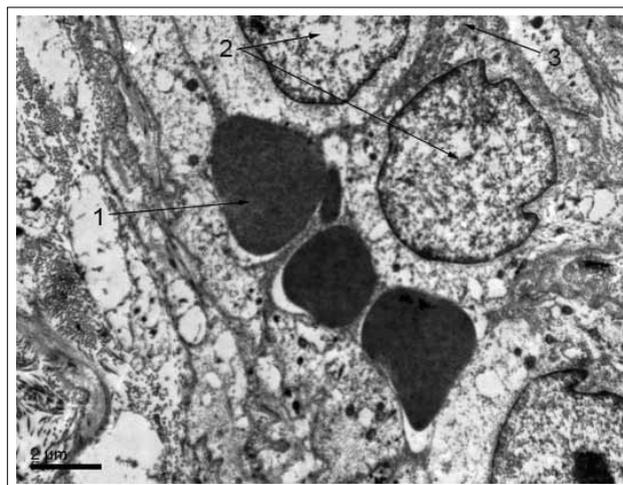


Рис. 19. Электроннограмма связки таза при увеличении  $\times 8000$ . Капилляр (1), набухание и дистрофия цитоплазмы эндотелия (2), разрыхление базальной мембраны (3)

При электронной микроскопии кожи промежности и связок таза наблюдается выраженное расширение просвета кровеносных капилляров, что возможно связано с раскрытием резервных капилляров, определяются стаз и сладж эритроцитов в просвете сосудов. Кроме того, отмечаются дистрофические изменения в эндотелии, разрыхление базальных мембран и пролиферация перicyтов. Все это свидетельствует о венозном стазе в соединительнотканых структурах (рис. 19).

Лимфатические сосуды в коже и связках имеют расширенный просвет, выстланы утолщенным эндотелием и отличаются от кровеносных сосудов слабо выраженной базальной мембраной. Просвет их заполнен мелкозернистым содержимым (преципитат лимфы). Местами подобный преципитат

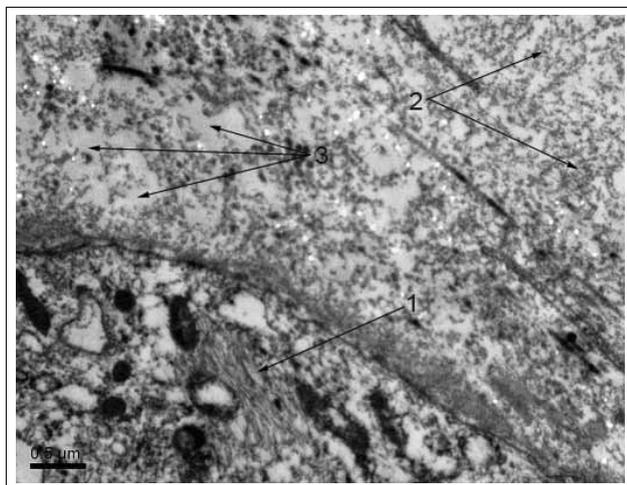


Рис. 20. Электроннограмма связки таза при увеличении  $\times 25\ 000$ . Внизу – часть перицита с умеренно развитым ГЭР (1), в матриксе разъединенные коллагеновые фибриллы (2) в преципитате лимфы (3)

содержится в межклеточном матриксе между коллагеновыми волокнами. Данные изменения указывают на выраженный лимфостаз в соединительной ткани (рис. 20).

Учитывая столь выраженные морфологические изменения у пациенток с СОП, 27 больным этой группы выполнены исследования состояния нервно-мышечных структур *запирательного аппарата прямой кишки* (ЗАПК) методами электронейромиографии: 1) исследование проводимости по дистальным отделам полового нерва; 2) измерение латентности F-волны; 3) исследование потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) анального сфинктера. Первые два метода позволяют исследовать состояние нервных волокон (проводимость) периферической нервной системы. Третий метод оценивает сократительную способность и функциональное состояние мышечных волокон ЗАПК.

### Исследование латентности полового нерва

Измерение латентности дистальной части полового нерва проводилось у 27 пациенток путем его электрической стимуляции на боковой стенке таза до получения минимального по времени ответа (рис. 21) – использовался специальный электромиографический датчик «St. Mark» (Великобритания). Установлено, что лишь у 4 (11,2%) из 27 женщин латентность полового нерва с обеих сторон не превышала нормативных показателей ( $2,0 \pm 0,2$  мс). В 12 случаях зарегистрировано двустороннее нарушение проведения импульса по нему: в 5 – по правому ( $3,38 \pm 0,79$  мс) и в 7 – по левому ( $4,25 \pm 0,71$  мс).

Следовательно, у абсолютного большинства обследованных больных (88,8%) имелось статистически достоверное нарушение проведения электрического импульса по половым нервам.

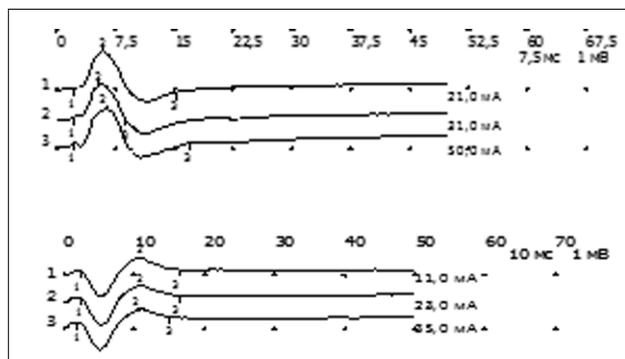


Рис. 21. Латентный период левого и правого половых нервов в норме

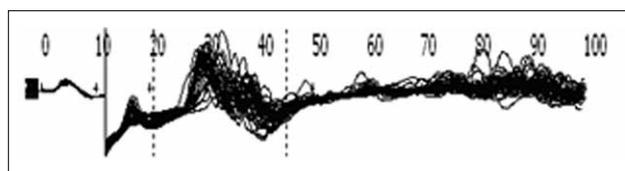


Рис. 22. F-волна (n. pudendus)

### Исследование латентности F-волны

Этим методом оценивается двигательная активность от спинного мозга на уровне крестцовых позвонков до мышцы анального сфинктера (рис. 22).

F-волна по своей физиологической природе является поздним ответом мышцы на электрическую стимуляцию. Электрический импульс от места стимуляции на боковой стенке таза распространяется не только дистально, но и в проксимальном направлении по двигательным волокнам нерва до передних рогов крестцового отдела спинного мозга и вновь возвращается дистально, вызывая сокращение мышц анального сфинктера. Таким образом, диагностируется нарушение проводимости по всей дуге – от спинного мозга до анального сфинктера.

При анализе проводимости по двигательным нервам (в норме  $24,09 \pm 1,90$  мс) выявлено, что у 19 (70,4%) из 27 женщин латентность F-волны колебалась от 29,7 до 61,4 мс ( $36,7 \pm 3,6$  мс), что свидетельствует о статистически достоверном ( $p < 0,05$ ) выраженном нарушении функции двигательных волокон рефлекторной дуги.

### Исследование потенциалов двигательных единиц (игольчатая электромиография мышц анального сфинктера)

Как известно, функциональным элементом нервно-мышечной системы является *двигательная единица* (ДЕ), включающая в себя двигательную клетку (мотонейрон передних рогов спинного мозга) и ее нервный отросток (аксон), иннервируемые этим аксоном мышцы. В этой связи изучение электрического потенциала данного нервно-мышечного комплекса методом



Рис. 23. Длительность ПДЕ (по Б.М. Гехту)

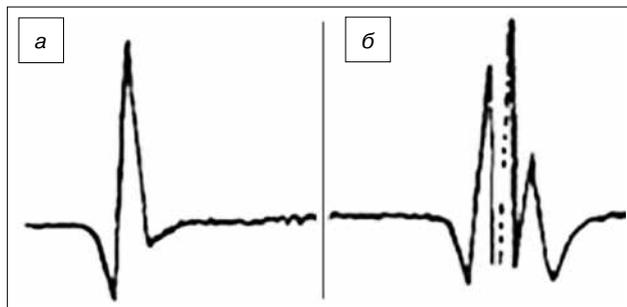


Рис. 24. ПДЕ в норме – 3 фазы (а), полифазный ПДЕ – 7 фаз (б)

игольчатой электромиографии имеет важное значение для дифференциальной диагностики нейрогенного и первично-мышечного характера поражения. Нами проведен анализ следующих показателей:

- длительность ПДЕ анального сфинктера (рис. 23);

- количество полифазных потенциалов как показателя денервации.

В норме при синхронном сокращении мышечных волокон в одной двигательной единице имеется от 2 до 4 фаз и только до 5% потенциалов могут быть полифазными. При нейрогенном поражении (денервации) количество полифазных ПДЕ соответственно нарастает (рис. 24).

Длительность ПДЕ колебалась от 6,7 до 16,0 мс, в то время как нормативные данные не превышают  $6,0 \pm 0,5$  мс (S. Podnar). Лишь у 2 женщин показатели соответствовали норме.

В 10 (37,1%) случаях увеличенная латентность варьировала от 8 до 10 мс, а у 15 (55,6%) женщин отмечено выраженное статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение латентности двигательных путей рефлекторной дуги, осуществляющей контроль за функциональным состоянием как мышц малого таза, так и запирающего аппарата.

Аналогичная картина наблюдалась при исследовании полифазных потенциалов, количество которых колебалось от 9,5 до 46,9% при норме не более 5%.

## Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное исследование доказывает наличие выраженной денервации нервных волокон рефлекторной дуги от крестцового отдела позвоночника до анального сфинктера, что свидетельствует о нарушении иннервации промежности, мышечного каркаса малого таза и анального сфинктера, на фоне чего прогрессирует синдром опущения промежности.

Кроме того, повреждение нервных путей может возникать не только по причине беременности и травматических родов, но и при нарушении фиксации и пролапсе органов таза, т. е. быть следствием СОП.

Иными словами, формируется «порочный круг» – на фоне первичной патологии соединительной ткани возникают нарушения фиксации и избыточная подвижность органов и структур таза, что может приводить к травматизации нервных волокон. В свою очередь, помимо функциональных нарушений, прогрессирующая денервация приводит к развитию нейротрофических расстройств и усугублению дегенеративных изменений соединительной ткани промежности.

## Выводы

У женщин с СОП выявляются выраженные диспластические изменения соединительной ткани промежности: для таких больных характерны отчетливые изменения коллагенового каркаса кожи промежности, связок таза, стенок влагалища с выраженной диссоциацией, дезорганизацией и деструкцией коллагена.

Эластические волокна у пациенток с СОП менее чувствительны к протеолизу (эластаз меньше, чем коллагеназ), поэтому они лучше сохраняются при деструкции и дезорганизации коллагена. Кроме того, гиперэластоз может быть обусловлен компенсаторными механизмами при ослаблении биомеханических функций коллагенового каркаса.

У женщин с СОП отмечается также выраженный лимфостаз в соединительнотканых структурах промежности. Это проявляется расширением просвета лимфатических коллекторов, образованием лимфатических тромбов, а также выходом лимфы в тканевые щели, что ведет к интерстициальному отеку ткани. При этом происходит увеличение объема тканевых щелей, разрыхление и дезинтеграция коллагенового каркаса дермы, изменение состава и качества коллагенового матрикса, нарастание механической несостоятельности коллагеновых структур.

Лимфостаз статистически достоверно ассоциирован с периваскулярной инфильтрацией и дегрануляцией тучных клеток, что указывает на его связь с воспалительной реакцией. Таким образом, формируется замкнутый круг, ведущий к усиле-

нию механической несостоятельности соединительной ткани малого таза.

При исследовании клеточных элементов у пациенток с СОП статистически достоверно снижается число фибробластов с нарастанием в них дистрофических изменений и апоптоза. Ослаблена также биосинтетическая функция фибробластов, что может отражать как первичные (генетические) механизмы дисплазии соединительной ткани, так и вторичные проявления нарушений коллаген-клеточных взаимодействий. Все это может свидетельствовать о первичном повреждении генотипа фибробластов.

Работа выполнена в рамках федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2012 годы». Государственный контракт № 02.512.12.2037.

Список литературы

1. *Балан В.Е.* Урогенитальные расстройства в климактерии (клиника, диагностика, заместительная гормонотерапия): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1998.
1. *Balan VYe.* Genitourinary disorders in postmenopausal period (clinical presentation, diagnostics, hormone replacement therapy): Author's abstract, PhD degree thesis. — М., 1998.
2. *Гаджиева З.К.* Функциональное состояние нижних мочевых путей и медикаментозная коррекция нарушений мочеиспускания у женщин в климактерии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001.
2. *Gadzhieva ZK.* Functional status of the lower urinary tract and pharmacological treatment of miction disorders in postmenopausal women: MD degree thesis. — М., 2001.
3. *Кадурина Т.И.* Наследственные коллагенопатии. — СПб, 2000.
3. *Kadurina TI.* Hereditary collagenopathies. - SPb, 2000.
4. *Радзинский В.Е.* Перинеология. — М.: Мед. информ. агентство. 2006; 14–96.
4. *Radzinsky VE.* Perineology. — М.: Med. inform. agentstvo. 2006; 14–96.
5. *Смольнова Т.Ю., Буянова С.Н., Савельев С.В., Петрова В.Д.* Дисплазия соединительной ткани как одна из возможных причин недержания мочи у женщин с пролапсом гениталий. Урология, 2001; 2:25–30.
5. *Smolnova TYu, Buyanova SN, Savelyev SB, Petrova VD.* Connective tissue dysplasia as one of the possible causes of urine incontinence in women with genital prolapse. Urology, 2001; 2:25–30.
6. *Badiou W, Granier G, Bousquet PJ,* et al. 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 May; 19 (5):723–9. Epub 2008 Jan 9.
7. *Barbiero EC, Sartori MG, Girao MJ,* et al. Analysis of type I collagen in the parametrium of women with and without uterine prolapse, according to hormonal status. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2003; 14:331–4.
8. *Cole EE, Leu PB, Gomelsky A,* et al. Histopathological evaluation of the uterosacral ligament: is this a dependable structure for pelvic reconstruction? BJU Int. 2006 Feb; 97 (2):345–8.
9. *Crauciuc E, Dumitrache F, Frincu DL.* Connective tissue modifications in the pelvi-perineal prolapse at menopause. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2005 Apr–Jun; 109 (2):314–8.
10. *Dai YX, Lang JH, Zhu L,* et al. Microarray analysis of gene expression profiles in pelvic organ prolapse. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2010 May; 45 (5):342–7.
11. *Ibeanu OA, Chesson RR, Sandquist D,* et al. Hypertrophic cervical elongation: clinical and histological correlations. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2010 Aug; 21 (8): 995–1000. Epub 2010 Mar 24.
12. *Jackson S, James M, Abrams P.* The effect of estradiol on vaginal collagen metabolism in postmenopausal women with genuine stress incontinence. Br J Obstet Gynecol. 2002; 109: 339–44.
13. *Jundt K, Kiening M, Fischer P,* et al. Is the histomorphological concept of the female pelvic floor and its changes due to age and vaginal delivery correct? Acta Obstet Gynecol Scand. 2004 Dec; 83 (12): 1193–8.
14. *Lang J, Zhu L, Sun Z, Chen J.* Clinical study on collagen and stress urinary incontinence. J Anat. 2001 Nov; 199 (Pt 5):599–607.
15. *Lee UJ, Gustilo-Ashby AM, Daneshgari F,* et al. Lower urogenital tract anatomical and functional phenotype in lysyl oxidase like-1 knockout mice resembles female pelvic floor dysfunction in humans. Am J Physiol Renal Physiol. 2008 Aug; 295 (2):545–55. Epub 2008 May 21.
16. *Reay Jones NH, Healy JC, King LJ,* et al. Pelvic connective tissue resilience decreases with vaginal delivery, menopause and uterine prolapse. Clin Exp Obstet Gynecol. 2002; 29 (3):180–2.
17. *Rizk DE, Hassan HA, Al Marzouqi AH,* et al. Combined estrogen and ghrelin administration restores number of blood vessels and collagen type I/III ratio in the urethral and anal canal submucosa of old ovariectomized rats. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2008. 19: 547–52.
18. *Söderberg MW, Falconer C, Byström B,* et al. Young women with genital prolapse have a low collagen concentration. Br J Surg. 2003 Apr; 90 (4):466–72.
19. *Suzme R, Yalcin O, Gurdol F,* et al. Connective tissue alterations in women with pelvic organ prolapse and urinary incontinence. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007; 86 (7):882–8.
20. *Yiou R, Delmas V, Carmeliet P,* et al. The pathophysiology of pelvic floor disorders: evidence from a histomorphologic study of the perineum and a mouse model of rectal prolapse. Acta Obstet Gynecol Scand. 1999 Jan; 78 (1):2–5.
21. *Zhu L, Lang JH, Chen J, Chen J.* Morphologic study on levator ani muscle in patients with pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. NeuroUrol Urodyn. 2005; 24 (1):44–50.
22. *Zhu L, Lang JH, Feng RE, Chen J.* Study on estrogen receptor around levator ani muscle for female stress urinary incontinence. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2004 Oct; 39 (10):655–7.