

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОПУЩЕНИЯ И ВЫПАДЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ ПРИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ФОРМАХ ДИСПАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПДО

ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Росздрава, Россия, 127473, г. Москва, ул. Десятская, 20/1. E-mail: smoltat@list.ru, тел. 89263108090

Обследовано 346 пациенток с пролапсом гениталий с дифференцированными и недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани. Сочетание пролапса гениталий и гипермобильности суставов составило 87,5%. Индекс гипермобильности суставов (ГМС) составил 4,7+2,74 балла, частота плоскостопия – 65,3%, сколиоза – 38%, мышечной гипотонии – 46%, что сочеталось с жалобами со стороны аноректального отдела тазовой диафрагмы в 44,4%. Частота пролабирования митрального клапана составила 47%. Тяжелые формы пролапса гениталий коррелировали со снижением толщины миокарда ($-0,534^*$, $p=0,040$), с уменьшением фракции выброса до 53,7+14,7%, частота гипокинетического и гиперкинетического типов кровообращения составила 26,9% и 46,2%. Выявлено, что наиболее угрожаемы по развитию пролапса гениталий синдром Элерса-Данло и эллерсоподобный фенотип.

Ключевые слова: пролапс гениталий, дисплазия соединительной ткани, гипермобильность суставов, пролабирование митрального клапана, эллерсоподобный фенотип, сколиоз, плоскостопие, грыжи, гипокинетический и гиперкинетический типы кровообращения.

T. J. SMOL'NOVA, L. V. ADAMYAN

CLINICO-PATHOGENETIC RESPECTIVES OF GENITAL PROLAPSE IN PATIENTS WITH NONDIFFERENTIAL CONNECTIVE TISSUE DISEASE

Department of the reproductive medicine and surgery FPGC Moscow state medico-stomatological university, Russia, 127473, Moscow, Delegatskaya street, 20/1. E-mail: smoltat@list.ru, tel. 89263108090

Inspected 346 patients with genital prolapse and differential and nondifferential connective tissue disease. The combination of genital prolapse and joint hypermobility was exposed in 87,5%. Index of joint hypermobility was 4,7+2,74 balls, flat-footed – 65,3%, scoliosis – 38%, muscular hypotension 46% - that was correlated with anorectal part of pelvic diaphragma complaints in 44,4%. The rate of mitral valve prolapse (MVP) in patients with genital prolapse reaches 47%. Heavy forms of genital prolapse were correlated with diminution myocardial thickness ($-0,534^*$, $p=0,040$), with diminution of fraction (фракции выброса) to 53,7+14,7%, the frequency of hyperkinetic and hyperkinetic hemodynamic types reaches 26,9% and 46,2%. Mostly threatened by beginnings and progress of genital prolapse are Ehlers Danlos syndrome and Ehlerslike phenotype.

Key words: genital prolapse, connective tissue disease, joint hipermobility, mitral valve prolapse, Ehlerslike phenotype, scoliosis, flat-footed, hernia, hypokinetic and hyperkinetic hemodynamic types of blood circulation.

Введение

Известно, что пациенты с синдромом дисплазии соединительной ткани угрожаемы по развитию патологии тазового комплекса: выпадению прямой кишки, развитию геморроя, у женщин – выпадению внутренних половых органов, в сочетании с недержанием мочи или бес-, протрузией и релаксацией тазового дна, у мужчин – варикоцеле (нередко с развитием вторичного бесплодия).

Исследованиями ряда авторов показано, что к возрасту 40 лет частота пролапса гениталий у больных с синдромом Элерса-Данло достигает 30%, частота диспаузий (боль при половом акте) – 57%, недержание мочи – 59% соответственно [4].

Общая распространенность пролапса гениталий при больших дифференцированных формах ДСТ (при синдроме Марфана и синдроме Элерса-Данло) достигает 33% и 75% соответственно, недержание мочи при указанных синдромах – 42% и 50% соответственно [2].

В литературе обсуждается и взаимосвязь клинических проявлений синдромов ДСТ с клиническими проявлениями пролапса гениталий. Так, в некоторых работах [3] показано, что частота ГМС при пролапсе гениталий может достигать 36% и зависит от его формы. При цистоцеле (опущение передней стенки влагалища) число больных с ГМС достигает 89%, при ректоцеле – 84%, при маточном пролапсе – 66%.

Вместе с тем имеется ряд сообщений, согласно которым исследователи не находят взаимосвязи пролапса гениталий с ГМС [5], но считают, что гипермобильность запястных суставов и ладонная флексия находятся в прямой взаимосвязи с частотой недержания мочи.

Такие разноречивые мнения обусловлены гетерогенностью синдромов ДСТ, различным возрастом наблюдаемых больных, а также сопутствующей экстрагенитальной патологией (артериальная гипертензия, заболевания опорно-двигательного аппарата). Даже

особенности гемодинамики могут определять развитие той или иной формы пролапса гениталий (о чем будет сказано ниже). Кроме того, нельзя не учитывать тот факт, что акушерско-гинекологические проявления синдромов ДСТ нередко интерпретируются врачами смежных специальностей (генетиками, врачами терапевтического профиля), нередко на тех данных, которые сообщают о себе сами больные или их родственники, что ставит под сомнение правдоподобность полученного материала.

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи фенотипических маркеров синдрома ДСТ с развитием пролапса гениталий и его формами.

Материалы и методы исследования

Исследовали 335 женщин с недифференцированными формами ДСТ и 11 пациенток с синдромом Элерса-Данло (2-й тип). Все пациентки страдали пролапсом гениталий: 1-ю группу (N=176) составили пациентки с полным и неполным выпадением матки и стенок влагалища, 2-ю группу (N=170) – с опущением стенок влагалища. Синдром ДСТ ставился на основании фенотипических маркеров (вовлечение 3 и более анатомо-физиологических систем): костно-сkeletalные, суставные Beighton, кожно-мышечные, оценка показателей УЗИ, ЭхоКГ, данных общелабораторных, рентгенологических методов исследования, морфологические и иммуногистохимические методы. Группу сравнения составили пациентки с пролапсом гениталий без признаков ДСТ.

Результаты

Среди фенотипических проявлений синдрома ДСТ и их взаимосвязи с формами пролапса гениталий наиболее значимыми являются:

1. Наличие гипермобильности суставов (преимущественно крупные коленные и локтевые, а также лучезапястные суставы).
2. Наличие плоскостопия и сколиоза.
3. Наличие феномена «плоской спины».
4. Мышечная гипотония и/или мышечная гипотрофия.
5. Эхокардиографические проявления (степень пролабирования клапанного аппарата, наличие дополнительных хорд (трабекул), миксоматозная дегенерация).

В среднем частота ГМС среди европейского населения колеблется от 5% до 15%, частота ГМС в нашем исследовании составила 48,8%. Указания на растяжения связочного аппарата суставов в анамнезе и вывихи имели 40% и 33% больных соответственно.

У пациенток с пролапсом гениталий при ДСТ индекс гипермобильности суставов (ГМС) составил: $4,7 \pm 2,74$ балла. У пациенток, у которых мы не выявили признаков ДСТ и у которых пролапс гениталий являлся результатом родовой травмы, индекс гипермобильности суставов не превысил $1,5 \pm 0,6$ балла, что не отличалось от показателей в популяции.

Синдром ГМС был представлен достаточно полно: гипермобильность локтевых суставов отмечали 94 (66,2%) больных, гипермобильность коленных суставов – 70 (49,3%), гипермобильность запястий – 18 (12,7%), гипермобильность мизинца – 32 (22,5%), подвижность в пястно-фаланговом суставе большого пальца кисти – 14 (9,9%) пациенток.

Чем гипермобильнее были суставы и чем большее число их групп было вовлечено в процесс, тем более тяжелыми формами был представлен пролапс

гениталий (0,472, $p=0,010$). Так, пациентки с полным и неполным выпадением матки в 87,5% случаев имели гипермобильность преимущественно крупных суставов (локтевые, коленные), в то время как частота ГМС при опущении стенок влагалища (цистоцеле) не превышала 56% (табл. 1).

Примечателен тот факт, что гипермобильность запястий являлась наиболее достоверным признаком у больных с пролапсом гениталий.

Данным признаком можно было бы пренебречь. Однако мы провели анализ особенностей течения родов у молодых пациенток с недифференцированными формами ДСТ и выявили, что те пациентки, которые имели гипермобильность лучезапястных суставов в 62,5% случаев против 6,7% в группе контроля, имели стремительные роды ($-0,760$, $p=0,017$), склонность к запорам (до беременности) и т. д. Известно, что основоположниками акушерства индексу Соловьева (длина окружности запястья) отводилась немаловажная роль для прогнозирования течения родов. Вероятно, связочный аппарат запястий отражает процессы, происходящие в связочном аппарате губчатых костей таза.

Частота плоскостопия у пациенток с ДСТ составила 226 (65,3%), причем пациентки с плоскостопием 3-й степени составили 120 (34,6%).

Чем выраженнее были проявления ДСТ, тем меньше был подометрический индекс и плоскостопие было представлено более тяжелыми формами с развитием поперечного ($-0,320$, $p=0,004$). Пациентки с ожирением имели больший подометрический индекс стопы.

Тяжелые формы пролапса гениталий (полное выпадение матки и стенок влагалища) сопровождалось развитием тяжелых форм плоскостопия с преобладанием поперечного ($0,275^{**}$, $p=0,014$). Чем ниже был подометрический индекс, тем более тяжелыми формами был представлен пролапс гениталий в сочетании с синдромом протрузии и релаксации тазового дна ($-0,715^{**}$, $p=0,001$) (рис. 1).

Чем выше был подометрический индекс, тем через больший срок после повторных родов развивался пролапс гениталий ($0,659^{*}$, $p=0,027$), что указывало на относительную сохранность связочного аппарата.

Искривление позвоночника 1-й степени имели все пациентки с пролапсом гениталий. Частота искривления позвоночника 2-й степени составила 86 (24,9%).

Для пациенток с ДСТ в 131 (38%) случае были характерны уплощение поясничного лордоза, уплощение крестца, что создавало впечатление «плоской спины» (рис. 2).

Отмечены четкие корреляции с симптомом «плоская спина» и жалобами, обусловленными релаксацией заднего отдела тазовой диафрагмы (запоры, затруднение дефекации, ручное пособие, апиальные формы пролапса гениталий и т. д.) (табл. 2).

Мышечная гипотония представлена жалобами на трудности при вставании с кровати по утрам и в первой половине дня, на слабость в дистальных мышцах конечностей, на снижение толерантности к длительным статическим нагрузкам, на снижение индекса мышечной массы.

Слабость дистальных мышц конечностей подтверждена при кистевой манометрии. Показатели манометрии ниже 23–25 кгс выявлены у 46,0% больных, в группе контроля – только у 29,4%. Корреляции показателей манометрии и тяжести ДСТ составили $-0,321^{**}$, $p=0,001$.

В 1-й группе (тяжелые формы пролапса гениталий) средние показатели манометрии составили $24,3 \pm 4,82$ кгс, во 2-й группе (опущение стенок

Вид гипермобильности суставов у больных с пролапсом гениталий в группах

Вид гипермобильности суставов	Полное/неполное выпадение матки N=176	Опущение стенок влагалища N=170
Гипермобильность локтевых суставов, 0,314*, p=0,032	150 (85,3%)	74 (43,8%)
Гипермобильность коленных суставов, 0,393*, p=0,019	114 (64,7%)	43 (25%)
Гипермобильность лучезапястных суставов, p=0,001	41 (23,5%)	-
Гипермобильность 5-го пястно-фалангового сустава, 0,209**, p=0,002	62 (35,2%)	16 (9,4%)
Гипермобильность 1-го пястно-фалангового сустава, 0,401*, p=0,011	31 (17,6%)	-

Report

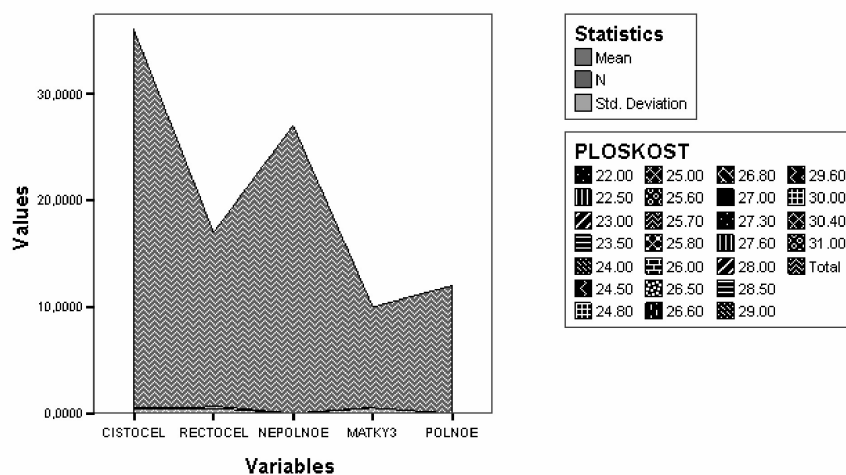


Рис. 1. Зависимость форм пролапса гениталий от высоты подометрического индекса



Рис. 2. Симптом «плоская спина»

Сочетание симптома «плоская спина» с другими проявлениями ДСТ у больных с пролапсом гениталий

Сочетание «плоская спина» с другими проявлениями ДСТ	N=346
Чувство неполного опорожнения кишечника	141 (40,7%)
Помощь при затрудненной дефекации	116 (33,3%)
Затруднение дефекации	116 (33,3%)
Запоры	154 (44,4%)
Склонность к недержанию газов	90 (25,9%)
Опущение матки 3-й степени	269 (77,8%)
Цистоцеле	192 (55,6%)
Ректоцеле	128 (37,0%)
Неполное выпадение матки	76 (22%)
Опущение сводов влагалища	128 (37,0%)
Протрузия и релаксация тазового дна	154 (44,4%)
Гипермобильность локтевых суставов	269 (77,8%)
Гипермобильность коленных суставов	180 (51,9%)
Гипермобильность лучезапястных суставов	51 (14,8%)
Гипермобильность 5-го пястно-фалангового сустава	90 (25,9%)

влагалища) – $26,7 \pm 4,25$ кгс. Межгрупповые корреляции составили $0,247^{**}$, $p=0,015$.

Таким образом, симптом «плоская спина» в сочетании с плоскостопием ведут к смещению оси таза, смещению центра тяжести, а релаксация тазового дна вследствие мышечной гипотрофии – к его протрузии, появлению жалоб со стороны аноректального отдела и служат дополнительными профоцирующими факторами развития пролапса гениталий у пациенток при патологии соединительно-тканного компонента и мышечной гипотонии.

Мы так подробно остановились на симптоме «плоская спина», т. к. этот феномен в сочетании с плоскостопием, мышечной гипотрофией в пубертате ведет к нарушению формы крестцовой впадины, изменению оси таза и развитию пролапса гениталий в ближайшие сроки после первых родов. Нашими исследованиями показано, что форма крестцовой впадины в последующем определяет число рецидивов пролапса гениталий после хирургической коррекции.

Частота ПМК составила 45,7%. В группе с тяжелыми формами пролапса гениталий (1-я группа) частота ПМК составила 60,9% против 53,1% в группе с опущением стенок влагалища (2-я группа). Дополнительные хорды левого желудочка (ДХЛЖ) выявлены у 55% больных.

Для пациенток 2-й группы (опущение стенок влагалища) была характерна степень ПМК только до 0,44 см (100%). У пациенток 1-й группы (полное и неполное выпадение) частота ПМК более 0,71 см составила 21,1%. Миксоматозная дегенерация створок митрального клапана выявлена у 7% больных.

Корреляция размера ПМК с мышечной гипотонией при манометрии составили $0,480^{*}$, $p=0,028$.

Отмечены уменьшение толщины миокарда у больных с тяжелыми проявлениями ДСТ и тяжелыми степенями пролапса гениталий ($-0,534^{*}$, $p=0,040$), снижение фракции выброса до $53,7 \pm 14,7\%$ по сравнению с $59,2 \pm 12,6\%$ во 2-й группе. Фракция выброса коррелировала с показателями манометрии у пациенток 2-й груп-

пы ($0,520^{*}$, $p=0,039$). С увеличением показателей манометрии размеры ПМК снижались ($-0,794^{*}$, $p=0,033$).

Отмечено и уменьшение толщины левого желудочка в диастолу и систолу – $0,76 \pm 0,12$ и $1,17 \pm 0,18$ в 1-й группе и $0,78 \pm 0,12$ и $1,2 \pm 0,14$ см. Корреляции между группами по толщине левого желудочка во время систолы составили $0,294^{*}$, $p=0,045$.

Кроме того, у пациенток 1-й группы (выраженные формы выпадения половых органов) толщина правого желудочка коррелировала с подометрическим индексом стопы ($0,449^{*}$, $p=0,024$).

Частота гиперкинетического типа кровообращения в 1-й группе (тяжелые формы пролапса гениталий) составила 26,9%, во 2-й группе – 7,7%. Частота выявления гипокинетического типа кровообращения в 1-й группе составила 32,7% против 46,2% во 2-й. Частота нормокинетического типа кровообращения составила 19,4% и 30,8% в 1-й и 2-й группах соответственно.

Выявлен дисбаланс симпатoadренального звена. У пациенток 1-й группы отмечено снижение показателей адренореактивности до $69,6 \pm 6,09$ Ед, во 2-й группе отмечено повышение показателей адренореактивности (в-арм) организма – $83,9 \pm 3,33$ Ед.

Все вышеуказанное свидетельствует о выраженной дезрегуляции сердечно-сосудистой системы. Трофогенная дезрегуляция на системном уровне сочетается с глубокими нарушениями микроциркуляции в тканях, ведущими из которых являются: преобладание гиперемического типа кровообращения, повышение коэффициента лабильности микроциркуляции, смещение частотного диапазона в сторону холинергической парасимпатической активности и т. д., что служит фоном для развития ангиотрофоневроза, гидрофилизации тканей в результате повышения проницаемости мембран, что ведет к набуханию и, следовательно, снижению прочности структурных компонентов соединительной ткани вследствие их набухания и плазматического пропитывания, что проявляется на уровне всего организма в целом и тазового комплекса в частности [1].

Все результаты подтверждены на морфологическом уровне. При морфологическом исследовании

кожи и апоневроза больных с дифференцированными формами ДСТ (синдром Марфана) выявлены: нарушения архитектоники коллагеновых волокон, деструктивно-дистрофические изменения пучков коллагеновых волокон, признаки продуктивного васкулита. Аналогичные изменения были выявлены и у больных с недифференцированными формами ДСТ.

У пациенток 1-й группы ведущими изменениями связочного аппарата явились: дистрофия гладкомышечных клеток с относительным преобладанием коллагенового компонента между гладкомышечными пучками, разобщение и явления дистрофии последних. Отмечены выраженные реологические нарушения: плазматическое пропитывание, набухание коллагеновых волокон и т. д.

При исследовании свода и стенок влагалища выявлены: резкое утолщение и разрыхление базальной мембраны эпителия; варикозное расширение сосудов стенок, очаговая лимфомакрофагальная инфильтрация, атрофия мышечного слоя. В среднем слое стенки влагалища – дистрофические обызвествления. В сухожильном центре промежности – склероз с дистрофией соединительной ткани и варикозным расширением сосудов. В коже – разрыхление базальной мембраны эпидермиса, «коллагенизация» субэпителиального слоя дермы, отек, дистрофия и варикозное расширение сосудов ее более глубоких слоев.

У пациенток 2-й группы с гистологической точки зрения связки выглядели совершенно полноценно. Были характерны выраженный гладкомышечный компонент, наличие нормального коллагенового компонента, преобладание гладкомышечного компонента над коллагеновым, явления гиалиноза сосудов (гипертрофии стенок артериол вследствие гиалиноза сосудистой стенки, наличие утолщенных сосудов, периваскулярный склероз).

При электронно-имиссионном исследовании связочного аппарата выявлена редукция гладкомышечных элементов. Редукция гладкомышечного компонента была максимальной у пациенток 1-й группы.

При иммуногистохимическом исследовании связочного аппарата гениталий у пациенток 1-й группы выявлено уменьшение коллагенов 1-го и 3-го типов и преимущественное уменьшение коллагена 1-го типа или наличие имевшегося носило патологический характер. В крестцово-маточной связке – распределение коллагена I типа соответствовало стандартной топологии, но его количество было уменьшено на 40%+15%. В стенке и своде влагалища также выявлено резкое уменьшение содержания коллагена I и III типов, в дерме – накопление коллагена преимущественно III типа и очаги распада коллагена I типа. Была снижена пролиферативная активность клеток базального слоя эпителия стенок влагалища, она практически не выявлялась со стороны клеток подслизистого и мышечного слоев стенок влагалища.

У пациенток 2-й группы при иммуногистохимическом исследовании было выявлено накопление 1-го и 3-го типов, что расценено как возрастные дистрофические процессы и явления склероза.

Таким образом, ведущими патоморфологическими механизмами в развитии пролапса гениталий у пациенток 1-й группы являются: снижение активности прессорного звена вегетативной нервной системы, снижение тонуса сосудов прекапиллярного русла, плазматическое пропитывание стромальных элементов периваскулярного пространства с развитием их дистрофии. Ведущими патоморфологическими механизмами в развитии пролапса гениталий у пациенток 2-й группы яв-

ляются: повышение активности симпатoadренальной системы с развитием гладкомышечной гиперплазии и фиброза вследствие повышения резистентности сосудов, развития простого гиалиноза, а затем и склероза компонентов периваскулярного пространства.

Обсуждение

Основываясь на данных обследования 346 больных с пролапсом гениталий и с синдромом ДСТ (преимущественно недифференцированные формы) и сравнения с пациентками, не страдающими ДСТ, считаем целесообразным выдвинуть ряд положений:

1. Пролапс гениталий у женщин является проявлением синдрома ДСТ. Только у 10 (2,9%) женщин с пролапсом гениталий мы не выявили признаков ДСТ.

2. Наиболее значимыми проявлениями ДСТ у женщин с пролапсом гениталий являются: ГМС – 4,7+2,74 балла, плоскостопие – 65,3%, сколиоз – 38%, пролабирование митрального клапана – 47%, гиперкинетический тип кровообращения – 46,2%.

3. Наиболее значимым является ГМС. Сочетание гипермобильности суставов у женщин с пролапсом гениталий достигает 82,6% случаев. При ГМС пролапс гениталий имеет ряд особенностей: раннее развитие у молодых женщин после единственных неосложненных родов (в течение 1–3 лет), течение носит молниеносный характер (развитие полного выпадения матки и протрузии смежных органов), что ведет к необходимости оперативного лечения в 80% в ближайшие 5 лет после родов.

4. Развитие пролапса гениталий у пациенток с ДСТ, его форма определяется состоянием сердечно-сосудистой, вегетативной, центральной нервной систем, а роды и родовой травматизм являются провоцирующим фактором.

5. Сроки формирования пролапса гениталий при ДСТ зависят от тяжести проявлений синдрома ДСТ.

6. Пролапс гениталий и синдром ДСТ не только взаимосвязаны, но имеют тесную взаимосвязь с фенотипическими проявлениями синдрома ДСТ.

В заключение следует отметить, что наиболее угрожаемы по развитию пролапса гениталий пациентки с синдромом Элерса-Данло, а именно формы с клиническими проявлениями мышечной гипотонии и/или гипотрофии, гипермобильностью суставов, а также пациентки с элерсоподобным фенотипом с аналогичными клиническими проявлениями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смольнова Т. Ю., Адамян Л. В., Сидоров В. В. Особенности микроциркуляции у больных с пролапсом гениталий // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 1. – С. 39–44.
2. Carley M. E., Schaffer J. Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women with Marfan or Ehlers Danlos syndrome // Am J Obstet Gynecol. – 2000 May. – № 182 (5). – P. 1021–1023.
3. Norton P. A., Baker J. E., Sharp H. C., Warenski J. C. Genitourinary prolapse and joint hypermobility in women // Obstet Gynecol. – 1995, Feb. – № 85 (2). – P. 225–228.
4. McIntosh L. J., Mallett V. T., Frahm J. D., Richardson D. A., Evans M. I. Gynecologic disorders in women with Ehlers-Danlos syndrome // J Soc Gynecol Invest. – 1995, May-Jun. – № 2 (3). – P. 559–564.
5. McIntosh L. J., Stanitski D. F., Mallett V. T., Frahm J. D., Richardson D. A., Evans M. I. Ehlers-Danlos syndrome: relationship between joint hypermobility, urinary incontinence, and pelvic floor prolapse // Gynecol Obstet Invest. – 1996. – № 41 (2). – P. 135–139.

Поступила 05.06.2009