

© Щербина Н. А., Алайя Ламиа

УДК [618.13/.15-007.4 +616.62-222/.223]-08:618.173-018.2-007.17

Щербина Н. А., Алайя Ламиа

ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)

merts@ukr.net

Работа является фрагментом НИР «Порушен-
ня жіночої репродуктивної системи та їх корекція»,
№ государственной регистрации 0114U003395.

Вступление. В структуре гинекологической патологии пролапс гениталий составляет, по дан-
ным разных авторов, от 1,7 до 28%, среди женщин
старше 40 лет этот показатель достигает 34,7% [7].
Развивающиеся в 85,5% больных с пролапсом ге-
ниталий функциональные расстройства смежных
органов проявляются: недержанием мочи у 70%
пациенток, нарушениями дефекации у 36,5%, дис-
пареунией у 53,3% [7].

До настоящего времени нет единого мнения
об этиологии и патогенезе пролапса гениталий.
Однако большинство исследователей сходятся
в одном, что основной фактор развития пролапса –
это нарушенное состояние тазового дна [2]. Так как
основная нагрузка по удержанию органов мало-
го таза ложится на мышечный слой тазового дна,
ослабление его приводит к выпадению влагалища
и матки, к цистоцеле, ректоцеле [2,7]. Основным
фактором для восстановления поддерживающих
структур является синтез коллагена и эластина.
Непрерывно обновляясь, подвергаясь перестройке
в ответ на нагрузку и повреждение интенсив-
ность биохимических процессов в соединительной
ткани зависит от многих факторов: наследствен-
ных, гормональных, обменных [1,2]. Известно, что
половые стероиды оказывают прямое воздействие
на соединительную ткань.

Исследования, выполненные в последние годы,
свидетельствуют о наличии эстрогенных и проге-
стероновых рецепторов в клетках эпителия вла-
гища, соединительной ткани, поперечно полосатых
мышц тазового дна и круглых связок матки. Гипоэ-
строгения возникающая в перименопаузе, по дан-
ным литературы, может приводить к развитию про-
лапса гениталий [1,7].

Появившиеся в последнее время сообще-
ния о пролапсе гениталий у нерожавших женщин,
а также у женщин после кесарева сечения [9,10],
свидетельствует о конституциональном факторе
и генетической предрасположенности в развитии
данной патологии.

Большое значение придается астенической
конституции и инфантилизму, наблюдается частое
сочетание пролапса гениталий с гиперподвижно-
стью суставов, артритами, остеохондрозом, пло-
скостопием, геморроем, патологией дыхательной

системы, с грыжами передней брюшной стенки,
миопией [7,8].

Согласно современным представлениям ве-
дущей причиной пролапсов является теория си-
стемной дисплазии соединительной ткани (ДСТ).
Согласно литературным данным ДСТ встречается
у женщин с пролапсом гениталий в 48% случаев
[3,4].

ДСТ – полисистемная патология с прогрессиру-
ющим течением, в основе которой лежат дефекты син-
теза или катаболизма компонентов внеклеточного
соединительнотканного матрикса. Важная роль
регуляторов в поддержании гомеостаза экстра-
целлюлярного матрикса принадлежит матриксным
металлопротеиназам (ММП) – протеолитическим
ферментам, участвующим в деструкции и ремоде-
лировании соединительной ткани [3,6].

Таким образом, вопросы молекулярно-био-
логических механизмов соединительнотканых
расстройств при пролапсе гениталий являются
малоизученными и определяют актуальность ис-
следования.

Целью исследования явилось изучение фак-
торов риска возникновения пролапса гениталий
у женщин в перименопаузе с дисплазией соедини-
тельной ткани и их коррекция.

Объект и методы исследования. Нами обследо-
вано 65 женщин в перименопаузе с пролапсом
гениталий. Больные были разделены на две груп-
пы. В 1 группу вошли 35 (53,8%) больных с ге-
нитальным пролапсом в сочетании с дисплазией со-
единительной ткани. 2 группу составили 30 (46,2%)
женщин без признаков дисплазии соединительной
ткани. Синдром ДСТ ставился на основании фено-
типических маркеров, степени их выраженности
и клинического значения. На этапе клинико-анам-
нестического обследования использовали критерии
Т. Милковска-Дмитрова [5]. ДСТ легкой степени
диагностирована у 34 (97,1%) больных, ДСТ сред-
ней степени – у 31 (88,6%) больных.

Концентрация эстрадиола в плазме крови опре-
делялась с помощью тест-системы НВО «Иммунитех»
(Москва) радиоиммунным методом. Активность
ММП-9 в сыворотке крови определяли с исполь-
зованием флуоресцентного субстрата MCA-Pro-
Ley-Gly-Leu-DPA-Ala-Arg-NH₂ (ICN Biomedicals inc.,
Calbiochem, США [6].

Статистическую обработку данных проводили
по стандартной программе обработки медико-био-

логической информации с применением критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение.

В обследованных группах средний возраст пациентов составил $54,2 \pm 2,03$ года (46-63 года).

При изучении данных анамнеза у больных обращает на себя внимание наличие экстрагенитальной патологии, заболеваний, свидетельствующих о системной недостаточности соединительной ткани (варикозная болезнь, кифосколиоз, грыжи различной локализации), заболевания желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы. Так в 1 группе пролапс митрального клапана встречался у 6 (17,1%) женщин, во 2 группе, пациенток с такой патологией не было. Заболевания опорно-двигательного аппарата (остеохондроз, плоскостопие) у женщин 1 группы с признаками дисплазии соединительной ткани были выявлены у 25 (71,4%) пациенток, во 2 группе – у 2 (6,7%) пациенток, варикозное расширение вен малого таза, геморроидальное расширение вен прямой кишки в 1 группе наблюдалось у 26 (74,3%) больных, во 2 группе – у 2 (6,7%) пациенток. Частота варикозного расширения вен нижних конечностей не различалась в обеих группах и отмечалась в 57,1% случаев.

Отягощенная наследственность (пролапс гениталий у матери, сестры) была выявлена у 8 (22,9%) пациенток 1 группы, во 2 группе – у 2 (6,7%).

Возникновение заболевания связано с количеством беременностей в анамнезе: 88 беременностей у женщин 1 группы (в среднем 2,5 беременности на пациентку), из них роды – у 18 (51,4%) пациенток, 17 (48,6%) пациенток родов не имели. Во 2 группе количество беременностей составило 110 (в среднем 3,6 беременности на женщину). Из них роды – в 23 (76,7%) случаях, у 7 пациенток (23,3%) родов не было.

У 7 (20,0%) пациенток 1 группы роды протекали с осложнениями (аномалии родовой деятельности, акушерские щипцы, разрывы влагалища, промежности), во 2 группе осложненные роды имели место у 5 (16,7%) женщин.

Таким образом количество осложненных родов, как травмирующего фактора в генезе развития опущений и выпадений внутренних половых органов, в общей сложности не превышало 20%.

Длительность заболевания к моменту обследования составила более 10 лет у 30 (85,7%) женщин 1 группы, во 2 группе – у 23 (76,7%) женщин.

У всех обследованных женщин выявлено опущение передней стенки влагалища. Диагноз пролапса гениталий был установлен на основании междунородной системы количественной оценки пролапса тазовых органов (POP-Q) (ICS, 1996г). В 1 группе пролапс I стадии наблюдался у 19 (54,3%) женщин, пролапс II стадии – у 16 (45,7%). Во 2 группе генитальный пролапс I стадии наблюдался у 16 (53,3%) пациенток, II стадии – у 13 (43,3%).

Все женщины жаловались на потерю мочи при напряжении (кашле, чихании, подъеме тяжестей). Длительность этих симптомов составила от 1 до 7 лет (в среднем $5,67 \pm 0,31$).

Потеря мочи при «кашлевой» пробе и пробе Вальсавы установлена у 65 (100%) обследованных обеих групп, что указывает на наличие у пациенток признаков стрессового недержания мочи. Оценивая степень тяжести стрессового недержания мочи при беге, резком вставании у 15 (42,9%) пациенток 1 группы, у 12 (40%) пациенток 2 группы наблюдалась легкая степень, у 4 (11,4%) пациенток 1 группы, и у 3 (10%) пациенток 2 группы – средняя степень тяжести.

Таким образом, степень выраженности пролапса гениталий в сочетании со стрессовым недержанием мочи определялась в группах практически с одинаковой частотой.

Изучая уровень эстрадиола у женщин обеих групп выявлено значительное ($p < 0,05$) снижение концентрации эстрадиола по сравнению с физиологической нормой. Так в 1 группе средний уровень эстрадиола составил $0,13 \pm 0,014$ нмоль/л, во 2 группе – $0,27 \pm 0,035$ нмоль/л.

В работе мы исследовали концентрацию в сыворотке крови матриксной металлопротеиназы (ММП9), которая является нормативным компонентом соединительнотканых клеточных мембран, берет участие в их ремоделировании и репарации, высвобождаясь в большом количестве приводит к дисбалансу между синтезом и распадом коллагена. Обнаруженный повышенный уровень ММП9 в 1 группе ($230,11 \pm 17,3$ нг/мл), по сравнению с нормативом в перименопаузе ($100,0 \pm 6,1$ нг/мл) подтверждает патогенетическую роль металлопротеиназ в реорганизации соединительной ткани. Необходимо отметить, недостоверное увеличение уровня ММП9 у пациенток 2 группы ($p > 0,05$). Полученные результаты подтверждают важную патогенетическую роль ММП9 в метаболизме коллагена при дисплазии соединительной ткани.

В зависимости от примененного нами лечения, клинические группы были разделены на подгруппы. В 1А и 2А подгруппах пациентки получали местную гормональную терапию (вагинальные свечи содержащие 500 мкг эстриола) на протяжении 10 дней, а также метаболическую терапию, направленную на коррекцию процессов коллагенообразования (витаминотерапия, гликозаминогликаны, препараты минералов и аминокислот). Предложенный метаболический комплекс является стимулятором гидроксирования основных коллагенообразующих аминокислот пролина и лизина, участвующих в стабилизации тройной спирали коллагена. В подгруппах 1Б и 2Б было назначено только локальное гормональное лечение (вагинальные свечи с 500 мкг эстриола).

Клинически под влиянием комплексного предложенного нами лечения наблюдалась пролиферация влагалищного эпителия восстанавливалась популяция лактобацилл, кислая среда влагалищного содержимого. Уменьшались симптомы стрессового недержания мочи, повышался мышечный тонус уретры.

Уровень эстрадиола в подгруппе 1А у женщин в возрасте от 46 до 50 лет составил $0,52 \pm 0,063$ нмоль/л, в подгруппе 1Б – $0,44 \pm 0,051$ нмоль/л.

Таблиця 1.

Уровень эстрадиола и активности MMP 9 у пациенток 1 группы

Показатель	1А (46-50 лет)	1А (51-63 года)	1Б (46-50 лет)	1Б (51-63 года)
Эстрадиол, нмоль/л	0,52 ± 0,063	0,26 ± 0,035	0,44 ± 0,051	0,21 ± 0,031
ММП9, нг/мл	160,12 ± 24,13	179,21 ± 21,11	215,12 ± 25,16	230,10 ± 20,14

Таблиця 2.

Уровень эстрадиола и активности MMP 9 у пациенток 2 группы

Показатель	2А (46-50 лет)	2А (51-63 года)	2Б (46-50 лет)	2Б (51-63 года)
Эстрадиол, нмоль/л	0,48 ± 0,057	0,26 ± 0,029	0,43 ± 0,049	0,22 ± 0,028
ММП9, нг/мл	67,12 ± 19,1	89,16 ± 17,12	97,34 ± 27,14	101,12 ± 25,04

В подгруппе 1А у женщин в возрасте 51-63 года уровень эстрадиола был равен 0,26±0,035 нмоль/л, в подгруппе 1Б – 0,21±0,031 нмоль/л (**табл. 1**).

В подгруппе 2А у женщин в возрасте 46-50 лет, уровень эстрадиола составил 0,48±0,057 нмоль/л, в подгруппе 2Б – 0,43±0,049 нмоль/л, подгруппе 2А у женщин в возрасте 51-63 года – 0,26±0,029 нмоль/л, в подгруппе 2Б – 0,22±0,028 нмоль/л (**табл. 2**).

Концентрация в сыворотке крови ММП 9 в подгруппе 1А у женщин в возрасте 46-50 лет составила 160,12±24,13 нг/мл, в подгруппе 1Б – 215,12±25,16 (**табл. 1**). В подгруппе 2А у женщин в возрасте 46-50 лет уровень ММП9 составлял 67,12±19,1 нг/мл, в подгруппе 2Б – 97,34±27,14 нг/мл. В подгруппе 2А женщин в возрасте 51-63 года, уровень ММП9 был равен 89,16±17,12 нг/мл; в подгруппе 2Б – 101,12±25,04 нг/мл (**табл. 2**).

Таким образом, уровень матриксных металлопротеиназ с возрастом увеличивался у женщин с дисплазией соединительной ткани и отрицательно коррелировал с содержанием эстрадиола, при этом на фоне примененного лечения эффективнее нормализовался у пациенток, получавших метаболическую терапию. Применение разработанного терапевтического комплекса является эффективным и перспективным методом коррекции генитального пролапса у обследованных больных.

Выводы. Проблема профилактики и лечения пролапса гениталий у женщин в перименопаузе является актуальным вопросом современной гинекологии, что обусловлено высокой частотой встречаемости данной патологии.

У пациенток с пролапсом гениталий в сочетании с признаками дисплазии соединительной ткани отмечается повышенное коллагеноразрушение

на фоне пониженного уровня эстрадиола. Полученные данные позволяют расценить гипоэстрогению и нарушение активности ММП9 как факторы риска возникновения указанной патологии у женщин в перименопаузе.

Определение в сыворотке крови активности металлопротеиназ, ферментов играющих важную роль в процессах ремоделирования и репарации соединительной ткани поможет выработать лечебно-профилактические схемы комплексной метаболической терапии, направленной на предотвращение повышенного коллагеноразрушения.

Своевременная коррекция гормональных нарушений в сочетании с метаболической терапией значительно повышает эффект профилактических и терапевтических мероприятий при пролапсе гениталий.

Перспективы дальнейших исследований.

Изучение влияния дисплазии соединительной ткани на развитие пролапса гениталий у женщин на фоне возрастных гормонально-метаболических перименопаузальных изменений не теряет своей актуальности. Дальнейшие исследования в направлении детального изучения наиболее значимых молекулярно-биологических и гормонально-метаболических патогенетически важных критериев развития пролапса гениталий у женщин перименопаузального возраста позволит определить группы риска по развитию данной патологии с целью проведения своевременной и адекватной профилактики нарушений метаболизма коллагена, предотвращения развития тяжелых форм заболевания и усовершенствованию эффективности комплексных малоинвазивных терапевтически схем коррекции пролапса гениталий у данной категории больных.

Литература

1. Балан В.Е. Принципы заместительной гормональной терапии урогенитальных расстройств / В.Е. Балан // Consilium Medium. – 2003. – №5. – С. 413-417.
2. Буянова С.Н. Некоторые аспекты патогенеза пролапса гениталий / С.Н. Буянова, С.В. Савельев, В.Л. Гришин, Т.Н. Сенчакова // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 3 – С. 39- 41.
3. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация) / Т.И. Кадурина // СПб: Невский Диалект. – 2000. – 271 с.
4. Куликовский В.Ф. Тазовый пролапс / В.Ф. Куликовский, Н.В. Олейник. – Белгород, 2004. – 300 с.
5. Милковска-Дмитрова Т. Врожденная соединительнотканная малостойкость у децата / Т. Милковска-Дмитрова. – София: Медицина и физкультура, 1987. – 189 с.

6. Потеряева О.Н. Метод определения активности матриксных металлопротеаз в сыворотке / О.Н. Потеряева, Г.С. Русских, А.С. Чернышева, П.В. Мокрушников // Медицина и образование в Сибири, <http://ngmu.ru>. – 2010. – №5.
7. Радзинский В.Е. Перинеология / В.Е. Радзинский, Ю.М. Дурандин, Ч.Г. Гагаев [и др.]. – М., 2006. – С. 64-124.
8. Смольнова Т.Ю. Дисплазия соединительной ткани / Т.Ю. Смольнова, Л.В. Адамян // Актуальные вопросы внутренней патологии. – Омск. – 2005. – С. 156-161.
9. Carley M.E. Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women with Marfan or Ehlers Danlos Syndrome / M.E. Carley, J. Schaffer // Am Obstet. Gynaecol. – 2000. – May 182/5. – P. 1021-1023.
10. Deval B. Prolapse in the young women: study of risk factors / B. Deval, A. Rafii, S. Poilpot [et al.] // Gynaec. Obstet. Fertil. – 2002 – vol. 30. № 9. – P. 673-676.

УДК [618.13/.15-007.4+616.62-222/.223]-08:618.173-018.2-007.17

ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ПРОЛАПСУ ГЕНІТАЛІЙ У ЖІНОК В ПЕРИМЕНОПАУЗІ З ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ

Щербина М. О., Алайя Ламіа

Резюме. З метою виявлення факторів ризику підвищеного розпаду колагену обстежено 35 жінок в перименопаузі з пролапсом геніталій в поєднанні з дисплазією сполучної тканини і 30 жінок, які страждають пролапсом геніталій без ознак дисплазії сполучної тканини. У пацієнток в перименопаузі з пролапсом геніталій і дисплазією сполучної тканини виявлено підвищення руйнування колагену.

Отримані дані дозволяють розцінити гіпоестрогенію і порушення активності металлопротеїназ як фактори ризику виникнення зазначеної патології у жінок в перименопаузі.

Своєчасна корекція гормональних порушень в поєднанні з метаболічною терапією значно підвищить ефект профілактичних і терапевтичних заходів при пролапсі геніталій.

Ключові слова: пролапс геніталій, дисплазія сполучної тканини, активність матриксних металлопротеїназ, естрогени, комплексна метаболічна терапія.

УДК [618.13/.15-007.4+616.62-222/.223]-08:618.173-018.2-007.17

ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

Щербина Н. А., Алайя Ламіа

Резюме. С целью выявления факторов риска повышенного распада коллагена обследовано 35 женщин в перименопаузе с пролапсом гениталий в сочетании с дисплазией соединительной ткани и 30 женщин, страдающих пролапсом гениталий без признаков дисплазии соединительной ткани. У пациенток в перименопаузе с пролапсом гениталий и дисплазией соединительной ткани выявлено повышенное коллагенолизирование.

Полученные данные позволяют расценить гипоестрогению и нарушение активности металлопротеиназ как факторы риска возникновения указанной патологии у женщин в перименопаузе.

Своевременная коррекция гормональных нарушений в сочетании с метаболической терапией значительно повышает эффект профилактических и терапевтических мероприятий при пролапсе гениталий.

Ключевые слова: пролапс гениталий, дисплазия соединительной ткани, активность матриксных металлопротеиназ, эстрогены, комплексная метаболическая терапия.

UDC [618.13/.15-007.4+616.62-222/.223]-08:618.173-018.2-007.17

RISK FACTORS FOR GENITAL PROLAPSE IN PERIMENOPAUSAL WOMEN WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA AND THEIR CORRECTION

Shcherbina N., Alaya Lamia

Abstract. The genital prolapse, as part of the gynecological pathology, occurs in 1.7 to 28% women one to the composition, according to different authors, from 1.7 to 28%, particularly among women older than 40 years this figure rises to 34.7%. In 85.5% of patients with genital prolapse the following symptoms occur: urinary incontinence in 70% of patients, defecation disorders in 36.5% and dyspareunia in 53.3% patients.

Until today there is no consensus about the etiology and pathogenesis of the genital prolapse. However, most researchers agree that the main factor in the development of prolapse is a violation of the state of the pelvic floor.

According to modern research, the leading cause of prolapse is the dyspasia of the systemic connective tissue dysplasia (CTD). According to the literature, CTD is common in 48% cases among women with genital prolapse.

CTD is a multisystem pathology with a progressive course, which is characterised by the defects in the protein synthesis or catabolic multifunction of the components of the extracellular matrix of the connective tissue. Matrix metalloproteinases (MMPs) play a critical role in regulating the homeostasis of the extracellular matrix. MMPs are proteolytic enzymes involved in the degradation and remodeling of the connective tissue. The aim of the study was to investigate the risk factors associated with the genital prolapse in menopausal women with connective tissue dysplasia.

We examined 65 women in perimenopause with genital prolapse of 1-2 stages. The patients were divided into two groups according to age and the presence of phenotypic signs of CTD and the applied treatment. Clinical characteristics and the estradiol concentration of the matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) activity in serum were determined.

Women in both groups with clinical signs of genital prolapse showed a significant ($p < 0,05$) decrease in the estradiol concentrations compared to the physiological norm. Thus, in the group of patients with CTD symptoms the average estradiol level was 0.13 ± 0.014 nmol / L and in Group 2 – 0.27 ± 0.035 nmol / l. The elevated levels of MMP-9 were detected in the group CTD symptoms ($215,11 \pm 17,3$ ng / ml) compared to the norm value determined among women in perimenopaus ($100,0 \pm 6,1$ ng / ml) which confirms pathogenic role of metalloproteinases in the restructuring on the connective tissue.

Patients with genital prolapse and connective tissue dysplasia show increase collagen destruction with the low levels of estradiol. The data obtained in this study allows us to consider the hyperestrogenic levels and MMP-9 activity dysfunction hypoestrogeniya violation of MMP9 activity as the risk factors for this disease in perimenopausal women. Prompt response to the hormonal disorders together with the metabolic therapy significantly increases the effect of preventative and therapeutic interventions for genital prolapse.

Keywords: genital prolapse, connective tissue dysplasia, the activity of matrix metalloproteinases, estrogens, complex metabolic therapy.

Рецензент – проф. Громова А. М.

Стаття надійшла 03.03.2016 року