

На правах рукописи

КАМПОС ЕЛЕНА СЕРГЕЕВНА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ НАПРАВЛЕННОЙ КОНТАКТНОЙ ДИАТЕРМИИ
В ВОССТАНОВЛЕНИИ АНАТОМО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ
ПОЛНОЦЕННОСТИ ТАЗОВОГО ДНА ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

14.01.01 — акушерство и гинекология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва — 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

ОРАЗОВ МЕКАН РАХИМБЕРДЫЕВИЧ

Научный консультант:

доктор медицинских наук

СИЛАНТЬЕВА ЕЛЕНА СУЛИКОВНА

Официальные оппоненты:

Ищенко Анатолий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, (Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)), кафедра акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета, заведующий кафедрой.

Артымук Наталья Владимировна - доктор медицинских наук, профессор (Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации), кафедра акушерства и гинекологии №2, заведующая кафедрой.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии Министерства здравоохранения Московской области.

Защита диссертации состоится «___»_____ 2020 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.041.06, созданного на базе ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» МЗ РФ по адресу: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20 стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» МЗ РФ (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д.10а) и на сайте <http://dissov.msmsu.ru>

Автореферат разослан «___»_____ 2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Акуленко Лариса Вениаминовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Недостаточность мышц тазового дна (НМТД) – распространенный синдром в современной женской популяции, при котором происходит сочетанное или изолированное опущение тазового дна и органов малого таза (Крижановская А.Н., 2012; Verber M.D., 2016). Согласно статистическим данным, около половины женщин старше 50 лет испытывают те или иные формы НМТД, и большинство из них нуждается в оперативном вмешательстве. НМТД в молодом возрасте, к сожалению, также не редкое явление – не менее 30% пациенток находятся в репродуктивном периоде жизни. НМТД – сложная медико-социальная проблема, которая зачастую усугубляется, с одной стороны, невниманием акушеров-гинекологов к начальным проявлениям заболевания, с другой стороны, неготовностью пациенток обсуждать данную проблему даже с врачом (Куликов А.А. и соавт., 2016; Akkus Y. Et al., 2016). Не вызывает сомнений, что единственным методом излечения от этого заболевания может являться только хирургический. Вместе с тем, большое количество существующих оперативных методик, с одной стороны, дают до 40% рецидивов, с другой – ведут к интра- и постоперационным осложнениям и даже появлению жалоб de novo. (Оразов М.Р. и соавт., 2017; Brendan J. Miller et al., 2018). В то время как большинство специалистов утверждают о необходимости исключительно хирургического лечения НМТД, некоторые заявляют о возможности альтернативного подхода к лечению данного заболевания. Эти обстоятельства ставят перед перинеологами задачу поиска факторов патогенеза пролапса для выявления маркеров, зная которые можно рекомендовать оптимальное время хирургического вмешательства. Методом «первой линии» в нехирургическом лечении при НМТД признаны различные способы тренировки мышц тазового дна, которые показали эффективность даже у пациенток в постменопаузе (Lee J.V. et al., 2015). Обсуждая консервативное лечение НМТД, нельзя не учесть такое древнейшее направление медицины как физиотерапия. Такие методы как, электростимуляция и тренировка мышц тазового дна (ТМТД) с применением биологической обратной связи (БОС) продемонстрировали лучший эффект, чем изолированная ТМТД (Celiker O. et

al., 2015). Другим физиотерапевтическим методом, воздействующим на мышечные и соединительно-тканые структуры организма, является направленная контактная диатермия (НКД). Учитывая, что НМТД представляет собой комплекс нарушений функции поддерживающих тканей тазового дна, использование данного метода представляет интерес в лечении НМТД, однако в доступной литературе подобные сведения пока отсутствуют.

Все вышеизложенное определяет актуальность выбранной темы и цели настоящего исследования.

Цель исследования: улучшить исходы лечения женщин, страдающих недостаточностью мышц тазового дна.

Задачи исследования:

1. Выявить клиничко-анамнестические факторы риска недостаточности мышц тазового дна у женщин, рожавших через естественные родовые пути.
2. Расширить представления о патогенезе изменений стенки влагалища при недостаточности мышц тазового дна у рожавших женщин.
3. Обосновать возможность использования направленной контактной диатермии для восстановления структурно-функциональных характеристик стенки влагалища на фоне недостаточности мышц тазового дна.
4. Оценить эффективность различных консервативных способов лечения недостаточности мышц тазового дна у женщин, рожавших через естественные родовые пути.

Научная новизна исследования

1. Расширено представление о патогенезе НМТД у рожавших женщин. Установлены морфологические и ультраструктурные изменения стенки влагалища при НМТД. Подтверждена патогенетическая роль оксидативного стресса, и, как следствие, установлены изменения экспрессии генов PDGF- β , MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, TIMP-1, PDGF- β и TNXB, TIMP-4.
2. Выявлены значимые факторы риска: неспецифический вагинит (ОШ=20,9; 95%ДИ:5,9-74,05); рост 158 см и менее (ОШ = 8,6; 95% ДИ:

0,6-5,3), хронический бронхит (ОШ = 3,2; 95%ДИ: 1,2-8,6), позднее менархе (ОШ=2,8; 95%ДИ:0,6-12,9), хронические запоры (ОШ=2,4; 95%ДИ:1,0-5,9), слабость родовой деятельности в анамнезе (ОШ=2,04; 95%ДИ:0,43-9,62), роды крупным плодом в анамнезе (ОШ=1,36; 95%ДИ:0,28-6,64).

3. Получены данные об эффективности ТМТД в сочетании с НКД в терапии НМТД у рожавших женщин: комбинированное лечение снижает частоту симптомов снижает частоту симптомов в 5,9 раза (чувство тяжести в области промежности 13,4% против 79,4% пациенток), улучшает функционально-анатомические параметры состояния промежности в 4,7 раза (сомкнутость половой щели у 16,9 % против 81,0 % женщин), увеличивает сонографическую площадь сечения m.bulbocavernosus в 1,2 раза ($1,81 \pm 0,04 \text{ см}^2$ против $1,69 \pm 0,04 \text{ см}^2$), повышает силу сокращения мышц промежности в 1,2 раза ($10,61 \pm 0,6 \text{ мВ}$ против $8,92 \pm 0,5 \text{ мВ}$) и качество сексуальной жизни – в 1,6 раза (средний балл по FSFI 36,1 против 22,5).

Теоретическая и практическая значимость исследования

1. Расширены представления о патогенезе НМТД у рожавших женщин путем выявления клеточных и тканевых изменений структур тазового дна.
2. Применительно к теме диссертации, результативно использован комплекс современных перинеометрических, сонографических, иммуногистохимических, молекулярно-биологических методов исследования и статистического анализа; установлены генетические маркеры недостаточности мышц тазового дна.
3. Показана высокая эффективность комбинации ТМТД в сочетании с НКД.

Положения, выносимые на защиту

1. В основе патогенеза недостаточности мышц тазового дна у рожавших женщин лежит коллагеновая дисфункция и нарушение архитектоники тканей на фоне ухудшения функции мышечно-фасциальных структур тазового дна.

2. Применение направленной контактной диатермии у женщин репродуктивного возраста с недостаточностью мышц тазового дна способствует улучшению структурно-функциональных характеристик стенки влагалища. Об этом свидетельствует снижение экспрессии PDGF- β в 1,8 раза, TNXB – в 1,5 раза, металлопротеиназ – в 1,5 раза, и увеличение активности гена-кодировщика их ингибитора TIMP-1 – в 1,8 раза, а также увеличение количества коллагеновых волокон I типа в 2,0 раза ($p < 0,05$), снижение количества коллагена III типа в 1,9 раза ($p < 0,05$).

3. Комплексная терапия недостаточности мышц тазового дна в составе тренинга мышц тазового дна и направленной контактной диатермии в сравнении с монотренингом тазового дна ($p < 0,05$) снижает частоту симптомов в 5,9 раза (чувство тяжести в области промежности 13,4% против 79,4% пациенток), улучшает функционально-анатомические параметры состояния промежности в 4,7 раза (сомкнутость половой щели у 16,9 % против 81,0 % женщин), увеличивает сонографическую площадь сечения m.bulbosavernosus в 1,2 раза ($1,81 \pm 0,04$ см² против $1,69 \pm 0,04$ см²), повышает силу сокращения мышц промежности в 1,2 раза ($10,61 \pm 0,6$ мВ против $8,92 \pm 0,5$ мВ) и качество сексуальной жизни – в 1,6 раза (средний балл по FSFI 36,1 против 22,5).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, внедрены в практическую работу гинекологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Н.Э.Баумана Департамента здравоохранения города Москвы», в работу филиалов – женских консультаций, а также в учебный процесс кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Медицинского института РУДН.

Апробация работы

Основные положения работы доложены и обсуждены на: X Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2017); II Национальном конгрессе «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению» (Москва, 2017); XII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2018). Апробация диссертации состоялась на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН (Протокол №19 от 26 июня 2019 года).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 6 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации, 1 – в базе данных научной периодики «Scopus».

Личное участие автора в проведенном исследовании

Автор непосредственно участвовала в выборе направления исследования, разработке цели и задач; лично осуществляла сбор анамнеза, обследование пациенток, проводила забор биологических материалов для исследования; лично осуществляла процедуры направленной контактной диатермии, электромиографии; самостоятельно выполняла анализ информации, статистические расчеты полученных результатов. Автор принимала непосредственное участие в физиотерапевтическом лечении пациенток, в разработке тактики лечения для разных групп пациенток. Совместно с сотрудниками отделения патоморфологии проводила анализ гистологических препаратов. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология».

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 192 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, включающего выводы и практические рекомендации, списка литературы, приложений.

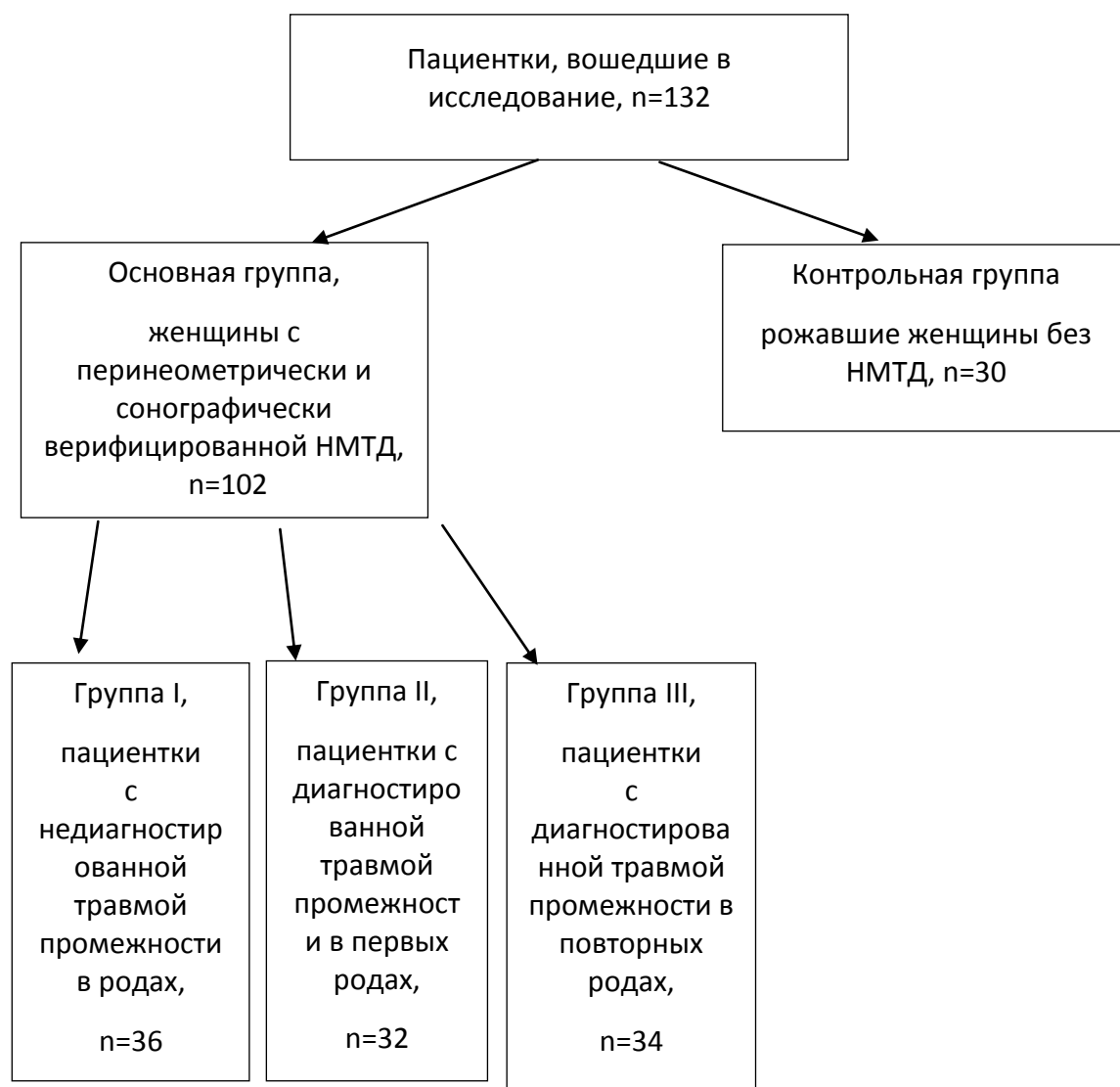
Работа иллюстрирована 8 рисунками и 77 таблицами. Список литературы включает 134 источника (37 - отечественных и 97 - иностранных авторов).

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Методология и методы исследования

Диссертационная работа проведена на клинической базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Медицинского института Федерального Государственного автономного образовательного учреждения высшего образования (МПК МР ФГАОУ ВО) «Российский университет дружбы народов» (зав. кафедрой — член-корр. РАН, засл. деятель науки РФ, д.м.н., проф. Радзинский В.Е.) — в поликлиническом отделении государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Н.Э.Баумана Департамента здравоохранения города Москвы», (гл. врач — к.м.н. О.В. Папышева).

За период 2016-2017 гг. на клинические базы обратилась 172 женщины репродуктивного возраста с жалобами на дискомфорт в области промежности и снижение качества половой жизни, после родов которых прошло от 2х до 5ти лет (Рисунок 1). Среди этих пациенток, у 71,5% (123/172) на основании перинеологического и сонографического исследований была верифицирована НМТД. В ходе амбулаторного приема, была сформирована группа контроля — 30 рожавших женщин аналогичного возраста без НМТД.



Критериями включения в исследование явились: репродуктивный возраст, временной интервал после родов не менее 2х и не более 5ти лет, наличие клинически и сонографически подтвержденного диагноза «Недостаточность мышц тазового дна, старые разрывы мышц тазового дна» (МКБ №81.8), отсутствие противопоказаний для НКД (острые воспалительные заболевания, онкологические заболевания), информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения служили: пролапс гениталий II и более степени по классификации POP-Q, сахарный диабет, наличие доброкачественных опухолей яичников, тромбоцитопения, злокачественные новообразования, специфические и неспецифические воспалительные заболевания органов малого таза в период обострения, отсутствие информированного согласия пациентки на участие в исследовании.

В соответствии с поставленными задачами было выполнено обследование 132 пациенток, перенесших одни или двое родов через естественные родовые пути. В ходе обследования, включавшего в себя перинеологические, электромиографические и сонографические методы исследования, были сформированы группы пациенток.

Первая группа пациенток включила в себя 36 ($n = 36$) женщин, с клиническими признаками НМТД и сонографически подтвержденной травмой тазового дна, однако без указания на травму промежности или влагалища по данным медицинской документации, а также по данным анамнеза пациентки.

Вторую и третью группы составили пациентки с НМТД, верифицированной при сонографическом исследовании и зафиксированной в медицинской документации травмой промежности в родах: 32 ($n = 32$) пациентки с диагностированной травмой в первых родах, и 34 ($n = 34$) пациентки с диагностированной травмой промежности во вторых родах соответственно.

Группу контроля составили 30 ($n = 30$) рожавших женщин без признаков НМТД

Перинеологическое исследование

Для оценки состояния промежности использовали методику В.Е. Радзинского и соавт. (2010) с оценкой параметров промежностного индекса (PI). Учитывая особенности пациенток, отсутствие грубых патологических изменений тазового дна и выраженной дистопии тазовых органов, из критериев промежностного индекса были выбраны наиболее подходящие для данных пациенток. Оценивали высоту промежности (расстояние от задней спайки до анального отверстия, мм), наличие или отсутствие зияния половой щели в покое и при напряжении, определяли толщину промежности: «нормальная», «истонченная» или «кожно-слизистая пластина», оценивали тонус промежности как нормальный сниженный или отсутствующий, определяли минимальную позицию, при которой становился ощутим тонус промежности

по количеству введенных во влагалище пальцев (от 1 до 3), и по степени возможного разведения пальцев (в сантиметрах).

Электромиографическое исследование

Для оценки кинетической функции мышц тазового дна всем пациенткам была выполнена электромиография с помощью аппарат Myomed 632 (Enraf Nonius), (Нидерланды). С помощью электромиографии были оценены следующие параметры: Максимальное сокращение (мВ), усредненное сокращение (мВ), минимально расслабление или базовый тонус (мВ), усредненное расслабление (мВ), а также так называемый тест на утомляемость, то есть время удержания мышечного сокращения (сек).

Сонографическая диагностика

Всем пациенткам было выполнено трансперинеальное сонографическое исследование на аппарате Voluson E8 Expert с использованием высокочастотного внутриволостного датчика с частотами сканирования 4,5- 11,9 МГц 4D (General Electric, США). С помощью сонографического исследования тазового дна оценивали следующие параметры: высоту сухожильного центра, толщину m.bulbocavernosus, диастаз ножек леваторов, толщину m.puborectalis, площадь сечения m.bulbocavernosus, толщину промежности, наличие или отсутствие ассиметрии сухожильного центра, а также его деформацию.

Оценка качества жизни и сексуальной функции

Для изучения влияния НМТД на качество жизни пациенток нами был выбран опросник ВОЗ КЖ–26, характеризующий несколько сфер жизни: физическое и психическое благополучие, самовосприятие, микросоциальная поддержка, социальное благополучие. Для изучения сексуальной функции использовали опросники: Индекс женской сексуальности - Female Sexual Function Index (FSFI) и PISQ-12. Также, для оценки сексуальной функции пациенток использовали индекс оргастичности – показатель частоты наступления оргазма в процентном соотношении к общему количеству половых актов женщины за определенный период времени.

Морфологическое исследование

Для выяснения патогенетических аспектов НМТД, а также сравнения результатов лечения, было выполнено морфологическое исследование биоптатов ткани передней и задней стенок влагалища, полученных методом пункционной биопсии в фазу ранней пролиферации (5–7-й дни менструального цикла), с помощью методов световой микроскопии, иммуногистохимии (ИГХ). Также было проведено молекулярно-биологическое исследование с помощью ПЦР-диагностики.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка производилась с помощью программного пакета SPSS 7.5 for Windows (IBM Analytics, США) и Microsoft Excel v. 11.8 (Microsoft Corporation). Рассчитывали средние арифметические (M) и среднеквадратические отклонения (σ). За критическое значение уровня значимости принимали $p < 0,05$. Проведен многофункциональный критерий углового преобразования Фишера (ϕ^*) или критерий согласия Пирсона χ^2 (Хи-квадрат). При анализе межгрупповых различий в случае двух групп применяли критерий Стьюдента (в случае нормального распределения количественных характеристик). Для изучения связи между признаками использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Оценку факторов риска определяли методом вычисления «Отношение шансов» позволяющий сравнить группы исследуемых по частоте их выявления.

Нехирургическое лечение НМТД.

После завершения детального обследования, все пациентки были разделены на 2 группы на основании метода слепой выборки. Половине пациенток было проведено лечение в режиме монотерапии (ТМТД по методике изолированной тренировки мышц тазового дна в модификации Е.С.Силантьевой, 2016), другой половине женщин была проведена комбинированная терапия (ТМТД по вышеуказанной методике в сочетании с направленной контактной диатермией аппаратом BTL-6000).

Аппарат BTL-6000 TR-Therapy ELITE имеет применяемые поочередно резистивный электрод диаметром 30 мм, емкостные электроды диаметром 20 и 30 мм, а также нейтральный электрод размером 160 × 240 мм. Локализация воздействия — зона промежности (включая область проекции musculus levator ani с обеих сторон), область преддверия влагалища и слизистая влагалища. Последовательность воздействия: резистивный электрод — 3 мин; емкостный электрод диаметром 30 мм — 12 мин; емкостный электрод диаметром 20 мм — 3 мин; резистивный электрод — 5 мин. Мощность определяли во время процедуры — до ощущения, умеренного тепла под активным электродом. Общая продолжительность процедуры — 23 мин. Курс состоял из 10 процедур, проводимых через два дня на третий.

По завершении курса лечения, всей когорте с НМТД предлагалось полное контрольное анкетирование и обследование, включающее в себя гинекологический осмотр, а также перинеологическое, сонографическое, ЭМГ-исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ показал, что средний возраст пациенток изучаемой когорты составил $33,9 \pm 1,0$ лет и статистически значимо не отличался от такового в группе контроля. Анализ менструальной функции выявил достоверные статистические различия по возрасту менархе: у пациенток из группы контроля менструации начались практически на полгода раньше, чем у пациенток с НМТД, в возрасте 11,9 лет (ОШ=2,8; 95%ДИ:0,6-12,9) ($p < 0,05$).

Анализ показателей сексуальной жизни продемонстрировал, что регулярную половую жизнь почти в 3,0 раза чаще вели женщины группы контроля, по сравнению с пациентками из когорты с НМТД ($p < 0,05$). В частности, изложенное могло быть связано с высокой частотой диспареунии — 66,7% пациенток изучаемой когорты, а также в некоторой степени объяснялось такими тягостными симптомами как попадание воздуха во влагалище (83,33%), сухость во влагалище (75,49%). Снижение половой чувствительности было выявлено у 81,37% обследованных.

Анализ антропометрических данных пациенток показал статистически значимые различия в росте пациенток изучаемой когорты, в сравнении со средним ростом женщин группы контроля, они оказались на 4-10 см ниже (ОШ = 8,6; 95% ДИ: 0,6-5,3), ($p < 0,05$).

Анализ распространенности соматических заболеваний показал, что пациентки с НМТД в среднем в 3-4 раза чаще страдали хроническими неинфекционными воспалительными заболеваниями кишечника (ОШ=2,6; 95%ДИ:1,0-6,9), хроническим бронхитом (ОШ = 3,2; 95%ДИ: 1,2-8,6) и запорами (ОШ=2,4; 95%ДИ:1,0-5,9) в сравнении с женщинами группы контроля ($p < 0,05$).

При анализе встречаемости гинекологических заболеваний, было выяснено, что в когорте с НМТД было в пять раз больше пациенток с неспецифическим вагинитом в анамнезе ($p < 0,05$) (ОШ=20,9; 95%ДИ:5,9-74,05); также в когорте пациенток с НМТД статистически значимо, в среднем в 4,0-5,0 раз, больше женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза в анамнезе, чем в группе контроля ($p < 0,05$) (ОШ=20,3; 95%ДИ:4,59-89,98).

Анализ осложнений родов в анамнезе показал, что в когорте с НМТД количество родов крупным плодом (ОШ=1,36; 95%ДИ:0,28-6,64) и частота слабости родовой деятельности (ОШ=2,04; 95%ДИ:0,43-9,62) было больше приблизительно в 4,0 раза ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля.

Интересные результаты получены при анализе вида обезболивания родов – по нашим данным, статистически значимых различий между когортой с НМТД и группой контроля не было выявлено ($p < 0,05$), в то время как у подавляющего большинства всех обследованных пациенток (80,39%) применялась эпидуральная анальгезия.

Анализируя результаты перинеологического исследования, было выяснено, что у большинства обследованных пациенток половая щель зияет в покое (93,14%), и практически у всех женщин – при напряжении (95,09%).

При анализе результатов сонографического исследования, было выяснено, что по большинству параметров пациентки когорты с НМТД статистически

значимо различаются с таковыми в контрольной группе ($p < 0,05$). Толщина и, соответственно, площадь сечения *m.bulbocavernosus* и *m.puborectalis* были в 1,5-2,0 раза, меньше у пациенток когорты с НМТД ($p < 0,05$).

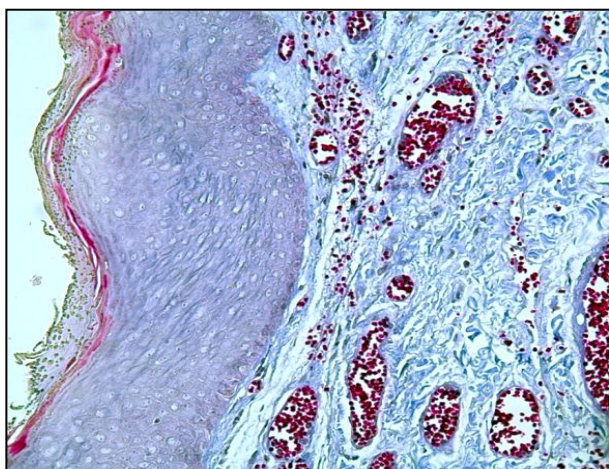
По результатам ЭМГ-исследования, было выяснено, что по абсолютно всем основным параметрам присутствуют статистически значимые различия между когортой женщин с НМТД и группой контроля ($p < 0,05$). Тест на утомляемость, самый яркий ЭМГ-критерий, также статистически значимо различался у пациенток когорты с НМТД от группы контроля: время, в течение которого пациентка могла удерживать мышцы промежности в состоянии напряжения, в среднем было больше на 10 секунд ($p < 0,05$).

Анализ результатов опросников (индекс FSFI, PISQ, индекс оргастичности) показали, что результаты группы контроля статистически значимо различались с результатами когорты женщин с НМТД: средний балл у пациенток с НМТД в 1,5-2,0 раза меньше ($p < 0,05$).

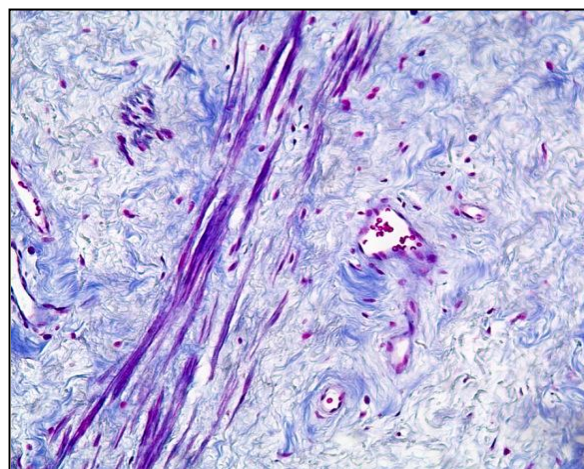
Одним из этапов нашего исследования стало гистологическое изучение тканей промежности изучаемой когорты пациенток для уточнения ультраструктурных механизмов патогенеза НМТД и обоснования применения направленной контактной диатермии.

Ключевыми особенностями гисто-биохимической картины стенки влагалища при НМТД явились: неравномерность границ эпителия, отёчность, рыхлость ЭЦМ, содержащий множество фибробластов и тучных клеток; обилие полнокровных сосудов и, соответственно, увеличение экспрессии гена PDGF- β , регулирующего производство тромбоцитарного фактора роста сосудов; дезорганизация гладкомышечных клеток, их разобщение, снижение их абсолютного числа (рис.1); небольшое, вплоть до полного отсутствия количества эластических волокон; коллагенизация рыхлой волокнистой соединительной ткани, множество протофибрилл с избыточным количеством коллагена III типа и недостатком коллагеновых волокон I типа (рис.2); высокая активность металлопротеиназ, обуславливающих деградацию молекул коллагена и других белков ЭЦМ, на фоне низкой экспрессии их ингибитора

ТІМР-1; умеренное по сравнению с нормой увеличение синтеза гликопротеина тенасцина X во ВКМ.



а



б

Рисунок 1 — Стенка влагалища.

Окраска: по Массону, увелич.×200. а – I группа, б – II группа

Таким образом, можно предположить, что в ходе окислительного стресса под действием активных форм кислорода в фибробластах нарушается метаболизм коллагенов и эластина — типичный патофизиологический механизм. Последнее предположение подтверждается выявленным усилением активности матричных металлопротеиназ, а также недостатком экспрессии их ингибитора ТІМР-1.

В ходе исследования нами было выявлено значительное снижение синтеза эластина фибробластами в тканях тазового дна у пациенток с НМТД по сравнению с нормой.

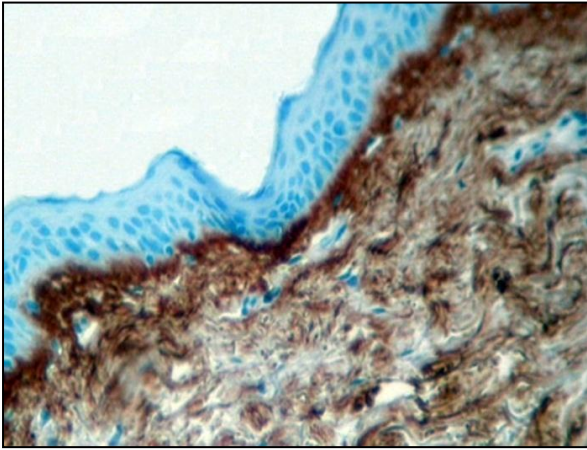
Отдельного внимания заслуживает изменение содержания тенасцина X. Предположительно, усиление его синтеза фибробластами и повышение его количества в ЭЦМ в 1,8 раза ($p \leq 0,05$ в сравнении с группой морфологического контроля) в нашем исследовании может быть обусловлено микротравмированием тканей при вынужденном растяжении в условиях недостаточной мышечно-фасциальной поддержки со стороны тазового дна.

Важным результатом проведенного нами исследования оказались положительные ультраструктурные и генно-биохимические изменения в тканях влагалища, обнаруженные после курса направленной контактной диатермии: возросло число тонковолокнистых структур и типичных эластических волокон; уменьшился общий уровень васкуляризации, в соответствие чему достоверно уменьшился (в 1,8 раза) уровень экспрессии PDGF-β; гистологически выраженность признаков активности коллагенизации уменьшилась, что подтверждается снижением экспрессии металлопротеиназ в 1,50–1,65 раза и, одновременно, ростом активности гена-кодировщика их ингибитора TIMP-1; экспрессия TNXB, а следовательно, и продукция гликопротеина тенасцина X значительно снизились (Таблица 1), что может объясняться исключительно уменьшением воздействия повреждающего фактора и нивелированием микротравматизации поддерживающих тканей в результате физиотерапевтического лечения.

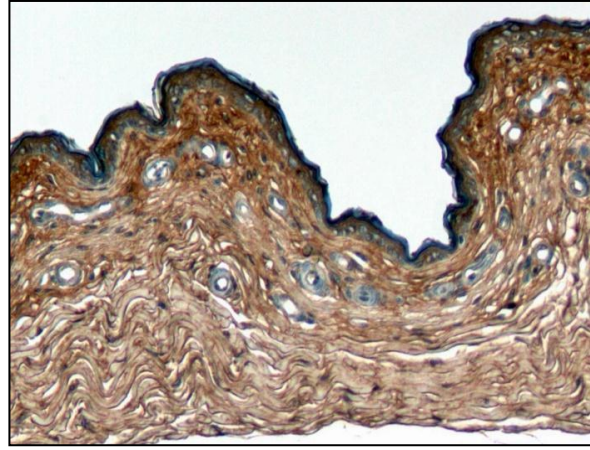
Таблица 1 — Относительная экспрессия генов при недостаточности тазового дна до и после терапии, у.е. ± SEM

Гены	До терапии	После терапии	Контроль
MMP-1	1,85 ± 0,17	1,15 ± 0,11*	0,93 ± 0,12*
MMP-2	2,10 ± 0,19	1,27 ± 0,13*	1,2 ± 0,09*
MMP-3	2,89 ± 0,21	1,77 ± 0,15*	1,45 ± 0,15*
MMP-9	1,94 ± 0,14	1,24 ± 0,17*	1,1 ± 0,02*
TIMP-1	0,61 ± 0,05	1,13 ± 0,12*	1,34 ± 0,17*
TIMP-4	0,45 ± 0,04	0,41 ± 0,05	1,24 ± 0,05*
PDGF-β	0,61 ± 0,13	0,29 ± 0,02*	0,20 ± 0,02*
TNXB	1,62 ± 0,14	1,11 ± 0,09*	1,05 ± 0,09*

Примечание — * статистически значимое различие (p < 0.05)



а



б

Рисунок 2 — Стенка влагалища. ИГХ-метод с антителами к collagen I, докрасивание – гематоксилином, увелич.×200. а – I группа, б – II группа

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

При контрольной оценке предъявляемых при первичном обследовании жалоб, было установлено, что количество пациенток, предъявляющих ту или иную жалобу, ассоциированную с НМТД, уменьшилось в 2,6 раза после монотерапии, и в 4,5 раз после комбинированного лечения ($p < 0,05$).

Анализ результатов перинеологического исследования показал статистически значимые различия: в 4,7 раза после комбинированного лечения и в 1,9 раза после монотерапии уменьшилось количество пациенток с зиянием половой щели при напряжении и в покое, в среднем в 2,0 раза возросло количество пациенток с нормальной толщиной промежности, количество пациенток с удовлетворительным тонусом промежности увеличилось в три раза после комбинированной терапии ($p < 0,05$). Таким образом, было установлено, что по всем перинеологическим параметрам результаты комбинированного лечения статистически значимо выше в сравнении с монотерапией ($p < 0,05$).

В ходе контрольного сонографического исследования было установлено, что статистически значимые различия обнаружены по толщине и площади сечения *m.bulbosavernosus* (таблица 2): толщина ее в среднем увеличилась на 2-3 мм, а площадь сечения на 0,2-0,3 см². Статистически значимо увеличилась толщина пуборектальной мышцы (таблица 3): на 2-3 мм после комбинированного лечения, и на 1 мм после монотерапии ($p < 0,05$).

Таблица 2 — Толщина m.bulbocavernosus, см

Группы	N	До лечения	После комбинированной терапии	p (до/после комбинированного лечения)	После монотерапии	p (до/после монотерапии)	p(комбинированное лечение/монотерапия)
		M±σ	M± σ		M± σ		
Гр I не диагностированная травма	36	0,8±0,3	0,9±0,5	0,0043*	0,9±0,4	0,0274*	0,3287
Гр II диагностированная травма в 1 родах	32	1,1±0,3	1,3±0,4*	0,0001*	1,2±0,4*	0,0059*	0,0556
Гр III диагностированная травма во 2 родах	34	0,8±0,1	1,0±0,1*	0,0003*	1,0±0,3*	0,0001*	0,9233
Всего с НМТД	102	0,9±0,2	1,1±0,4	0,0001*	1,0±0,3	0,0001*	0,2204

Примечание — * статистически достоверные различия ($p < 0,05$), критерий Стьюдента.

При изучении результатов контрольного электромиографического исследования было установлено, что максимальная сила сокращения возросла в среднем в 3,0 раза (таблица 3), значение усредненного сокращения – в 1,5 раза, также увеличилось в 1,5 раза время наступления утомляемости (таблица 4), в среднем на 10-15 секунд ($p < 0,05$).

Таблица 3 — Максимальная сила сокращения, мВ

Группы	N	До лечения	После комбинированной терапии	p (до/после комбинированного лечения)	После монотерапии	p (До/после монотерапии)	p(комбинированное лечение/монотерапия)
		M±σ	M±σ		M±σ		
Гр I не диагностированная травма	36	5,2±1,3	15,1±1,2	0,0001*	14,1±2,2	0,0001*	0,0172*
Гр II диагностированная травма в 1 родах	32	12,9±1,8	19,0±1,1*	0,0001*	16,5±1,2*	0,0001*	0,0001*
Гр III диагностированная травма во 2 родах	34	9,8±1,4	17,5±1,3*	0,0001*	15,3±1,1*	0,0001*	0,0001*
Всего с НМТД	102	9,2±3,5	17,1±2,6	0,0001*	15,3±2,1	0,0001*	0,0001*

Примечание — * статистически достоверные различия ($p < 0,05$), критерий Стьюдента

Таблица 4 — Тест на утомляемость, сек

Группы	N	До лечения	После комбинированной терапии	p (до/после комбинированного лечения)	После монотерапии	p (До/после монотерапии)	p(комбинированное лечение/монотерапия)
		M±m	M±m		M±m		
Гр I не диагностированная травма	36	24,0±2,8	34,4±1,5	0,0001 *	32,6±3,2	0,0001 *	0,043 *
Гр II диагностированная травма в 1 родах	32	25,75±1, 9	37,8±1,6	0,0001 *	36,4±1,2	0,0001 *	0,004 *
Гр III диагностированная травма во 2 родах	34	23,5±1,4	37,4±1,4	0,0001 *	32,9±1,9	0,0001 *	0,0001 *
Всего с НМТД	10 2	24,4±2,3	36,4±2,6	0,0001 *	33,9±3,3	0,0001 *	0,0001 *

Примечание — * статистически достоверные различия ($p < 0,05$), критерий Стьюдента

При анализе качества сексуальной жизни, также были выявлены статистически значимые различия до и после лечения ($p < 0,05$). Так, индекс оргастичности увеличился в 1,6 раза после лечения, средний балл опросника PISQ возрос в 1,5 раза, а средний балл опросника FSFI в 1,6 раза ($p < 0,05$).

Наше исследование показало эффективность нехирургических методов восстановления анатомо-функциональных структур тазового дна у женщин, страдающих НМТД.

ВЫВОДЫ

1. Клинико-anamnestическими факторами риска недостаточности мышц тазового дна у женщин, перенесших роды через естественные родовые пути, являются: неспецифический вагинит (ОШ=20,9; 95%ДИ:5,9-74,05); рост 158 см и менее (ОШ = 8,6; 95% ДИ: 0,6-5,3), хронический бронхит (ОШ = 3,2; 95%ДИ: 1,2-8,6), позднее менархе (ОШ=2,8; 95%ДИ:0,6-12,9), хронические запоры (ОШ=2,4; 95%ДИ:1,0-5,9), слабость родовой деятельности в анамнезе (ОШ=2,04; 95%ДИ:0,43-9,62), роды крупным плодом в анамнезе (ОШ=1,36; 95%ДИ:0,28-6,64).

2. В основе патогенеза недостаточности мышц тазового дна лежит оксидативный стресс, возникающий в постоянно растягивающихся и микротравмирующихся тканях, в основе которого лежит усиление экспрессии VEGF и TNXB. В ответ на оксидативный стресс повышается экспрессия матричных металлопротеиназ (ММР-1, ММР-3, ММР-9), снижается количество их ингибитора TIMP-1, уменьшается выработка зрелого коллагена I типа и эластиновых волокон на фоне неравномерной экспрессии гладко-мышечного миозина (SMA). Ведущим звеном патогенеза изменения влагалищной стенки является нарушение функции фибробластов и гладкомышечных клеток.

3. Направленная контактная диатермия стимулирует восстановление структурно-функциональных характеристик стенки влагалища. Об этом свидетельствует снижение экспрессии PDGF- β в 1,8 раза, TNXB – в 1,5 раза, металлопротеиназ – в 1,5 раза, и увеличение активности гена-кодировщика их ингибитора TIMP-1 – в 1,8 раза. Экспрессия коллагеновых волокон I типа увеличивается в 2,1 раза ($p<0,05$), а III типа – уменьшается в 1,9 раз ($p<0,05$). Эти эффекты достигаются сочетанным применением тренировки мышц тазового дна и сеансов направленной контактной диатермии.

4. Комбинация тренинга мышц тазового дна в сочетании с направленной контактной диатермией более эффективна в сравнении с монотерапией ($p<0,05$): снижает частоту симптомов в 5,9 раза (чувство тяжести в области промежности 13,4% против 79,4% пациенток), улучшает функционально-анатомические

параметры состояния промежности в 4,7 раза (сомкнутость половой щели у 16,9 % против 81,0 % женщин), увеличивает сонографическую площадь сечения m.bulbocavernosus в 1,2 раза ($1,81 \pm 0,04 \text{ см}^2$ против $1,69 \pm 0,04 \text{ см}^2$), повышает силу сокращения мышц промежности в 1,2 раза ($10,61 \pm 0,6 \text{ мВ}$ против $8,92 \pm 0,5 \text{ мВ}$) и качество сексуальной жизни – в 1,6 раза (средний балл по FSFI 36,1 против 22,5).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем женщинам из группы высокого риска по завершении лактации необходимо проводить расширенное исследование состояния тазового дна с помощью мануальных и перинеометрических методов.

2. Всем женщинам после родов целесообразно проводить трансперинеальное сонографическое исследование с целью максимально раннего выявления недостаточности мышц тазового дна и недиагностированных травм промежности.

3. При выборе лечебной тактики коррекции недостаточности мышц тазового дна рекомендуется на первом этапе применять консервативную терапию с помощью тренинга мышц тазового дна, дополненного сеансами направленной контактной диатермии.

4. При неэффективности физиотерапевтического лечения в сочетании с тренировкой мышц тазового дна рекомендовать хирургическую коррекцию.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ультраструктурные характеристики тканей тазового дна как патогенетическое обоснование применения направленной контактной диатермии при пролапсе тазовых органов / М.Р. Оразов, Г.А. Демяшкин, Л.Р. Токтар, Е.С. Кампос [и соавт.] // **Доктор.ру. – 2017. – Т. 137, № 8. – С.40-47.**

2. Патогенетические механизмы формирования пролапса тазовых органов / М.Р. Оразов, М.Б. Хамошина, Е.Н. Носенко, Е.С. Кампос [и соавт.] // **Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 5. – С. 108-116.**

3. Факторы риска перинеальной травмы при повторных родах / М.Р. Оразов, Е.С. Кампос, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина [и соавт.] //

Московский хирургический журнал – 2016. – Т.53, №1. – С. 56-60.

4. Взгляд на патогенетические механизмы формирования пролапса тазовых органов / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Е.С. Кампос [и соавт.] // **Трудный пациент. – 2018. – Т.16, №1-2. – С.9-15.**

5. Клеточные механизмы формирования несостоятельности тазового дна / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Е.С. Кампос [и соавт.] // **Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2017. - №3. - С. 65-69.**

6. Молекулярная морфология стенки влагалища при несостоятельности тазового дна / М.Р. Оразов, Л.Р. Токтар, Е.С. Силантьева, Е.С. Кампос [и соавт.] // **Молекулярная медицина. – 2018. – Т. 16, №16. – С. 56-59.**

7. Оразов, М.Р. Перинеальная травма при повторных родах: факторы риска (тезисы) / М.Р. Оразов, Е.С. Кампос // **Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению. II Национальный конгресс. – 2017. – С. 75.**

8. Оразов, М.Р. Молекулярно-биологические механизмы реализации недостаточности тазового дна (тезисы) / М.Р. Оразов, Е.С. Силантьева, Л.Р. Токтар, М.Б. Хамошина, Е.С. Кампос // **Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению. III Национальный конгресс. – 2018. – С. 64.**

9. Оразов, М.Р. Эффективность направленной контактной диатермии при несостоятельности тазового дна (тезисы) / М.Р. Оразов, Е.С. Силантьева, Л.Р. Токтар, М.Б. Хамошина, Е.С. Кампос // **Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению. III Национальный конгресс. – 2018. – С. 65.**

10. Оразов М.Р. Структура перинеальной травмы при повторных родах / М.Р. Оразов, Е.С. Кампос, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина // **Хирургическая практика. – 2016. - №4. – С. 34-36.**

11. TR-therapy in case of inconsistency of the pelvic floor / M. Orazov, V. Radzinskiy, E. Kampos, E.Silantyeva [et al.] // **International Journal of Pharmaceutical Research. – 2019. – Vol. 11. - №3. – p. 1007-1010.**

Список сокращений

- БОС – биологическая обратная связь
- ВОЗ КЖ–26 — краткий опросник ВОЗ по качеству жизни
- ИМТ — индекс массы тела
- кДНК — комплементарная ДНК
- мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота
- МКБ — международная классификация болезней
- НКД — направленная контактная диатермия
- НМТД — недостаточность мышц тазового дна
- ПТО — пролапс тазовых органов
- ПЦР-РВ — полимеразная цепная реакция в режиме реального времени
- ТМТД — тренировка мышц тазового дна
- ТФР-1 — трансформирующий фактор роста — 1
- ЭМГ — электромиография
- FSFI — Female Index Sexual Function
- MMP-1 — Matrix metalloproteinase-1
- MMP-2 — Matrix metalloproteinase-2
- SMA — гладкомышечный актин
- PDGF- β — platelet-derived growth factor β
- PISQ — Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire
- TIMP-1- tissue inhibitor of metalloproteinases-1
- TNXB — Tenascin-X gene

Подписано в печать: 25.12.2019
Формат А5
Бумага офсетная. Печать цифровая.
Тираж 100 Экз.
Заказ №1085
Типография ООО "Цифровичок"
117149, г. Москва, ул. Азовская, д. 13