ВЛИЯНИЕ ER:YAG-ЛАЗЕРА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТЕНКИ ВЛАГАЛИЩА У ЖЕНЩИН СО СТРЕССОВЫМ НЕДЕРЖАНИЕМ МОЧИ

Лапий Г.А.¹, Неймарк А.И.², Абдуллаев Н.А.¹, Яковлева А.Ю.¹

¹ФГБНУ «Институт молекулярной патологии и патоморфологии», Новосибирск, e-mail: pathol@inbox.ru;

²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Барнаул, e-mail: rector@agmu.ru

Изучены морфофункциональные изменения передней стенки влагалища у женщин со стрессовым недержанием мочи, которым проводили лечение эрбиевым лазером Fotona. Показано, что проведение лазерной коррекции способствует уменьшению эпизодов недержания мочи у женщин с достижением полного либо частичного эффекта. В биоптатах влагалища после воздействия Er:YAG-лазером выявлены признаки неоколлагеногенеза и эластогенеза, очаги неоангиогенеза, редукция явлений дистрофии и атрофии многослойного эпителия. Морфометрически отмечено увеличение толщины эпителиального пласта, количества и объемной плотности кровеносных капилляров. По данным лазерной доплеровской флоуметрии установлено улучшение и нормализация показателей микроциркуляции в слизистой оболочке влагалища после лечения. Результаты продемонстрировали, что применение лазерной технологии IncontiLase при стрессовом недержании мочи приводит к структурной реорганизации тканей стенки влагалища с улучшением его морфофункциональных характеристик, что способствует уменьшению симптомов инконтиненции.

Ключевые слова: стрессовое недержание мочи, эрбиевый лазер Fotona, лазерная технология IncontiLase, биопсия влагалища, морфометрия, лазерная доплеровская флоуметрия.

ER:YAG-LASER EFFECT ON MORPHOFUNCTIONAL CHANGES OF THE VAGINAL WALL FROM WOMEN WITH STRESS URINARY INCONTINENCE

Lapii G.A.¹, Neymark A.I.², Abdullaeyev N.A.¹, Yakovleva A.Yu.¹

¹Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology», Novosibirsk, e-mail: pathol@inbox.ru;

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Altay State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Barnaul, e-mail: rector@agmu.ru

Morphological and functional changes in the front wall of the vagina in women with stress urinary incontinence who have been subjected to treatment by Fotona erbium laser were studied. It was shown that laser correction leads to a decrease in urinary incontinence episodes in women with the achievement of full or partial effect. Signs of neocollagenogenesis and elastogenesis, foci of neoangiogenesis, decline of dystrophy and atrophy of multilayered epithelium were revealed in vaginal biopsies after exposure to Er:YAG-laser. Increasing the thickness of the epithelial layer, the number and the volume density of capillaries was detected using morphometry. Improving and normalization of vaginal mucosa microcirculation indices was found after treatment using laser Doppler flowmetry. The results showed that the use of IncontiLase laser technology for stress incontinence treatment leads to a restructuring of the vaginal wall tissue with the improvement of its morphological and functional characteristics that helps reduce incontinence symptoms.

Keywords: stress urinary incontinence, Fotona erbium laser, IncontiLase laser technology, vaginal biopsy, morphometry, laser Doppler flowmetry.

Стрессовое недержание мочи является наиболее частой формой недержания мочи у женщин и достигает пика распространенности на пятом десятилетии [7, 10]. Оно характеризуется произвольным выделением мочи через неповрежденный мочеиспускательный канал, что происходит в моменты повышения абдоминального давления при выполнении физической нагрузки, кашле, чиханье, смехе, ходьбе [4]. Не являясь тяжелым нарушением здоровья, эта проблема негативно влияет на психоэмоциональный статус женщин, может существенно снижать качество их жизни и

приводить к социальной дезадаптации.

В лечении стрессового недержания мочи используются различные консервативные и хирургические методы, но большинство из них не всегда позволяет достичь желаемого результата [2, 4]. Поиск альтернативных методов лечения привел к разработке и внедрению в практику новой технологии лазерной коррекции IncontiLase, основанной на использовании энергии Er:YAG-лазера с длиной волны 2940 нм [2, 5, 6, 8]. Данная технология реализуется при передаче лазерного излучения на ткани стенки влагалища сверхдлинным пакетным импульсом (длительность составляет 2,1 с) с низким уровнем плотности энергии (0,6 – 0,8 Дж/см²). Этим обеспечивается равномерный управляемый прогрев тканей стенки влагалища до температуры около 60 °C на глубину до 10 мм.

Следует отметить, что в настоящее время накапливается все больше информации о перспективности применения малоинвазивных лазерных технологий в урогинекологии, тем не менее данные о клинической эффективности и безопасности использования Er:YAG-лазера в лечении стрессового недержания мочи у женщин приводятся в немногочисленных работах [1, 5, 8]. Недостаточно изученными остаются структурные механизмы реализации терапевтического воздействия лазерного излучения на морфофункциональное состояние стенки влагалища, сведения о которых приводятся в единичных публикациях [2, 9].

Цель данного исследования – изучить особенности морфофункциональных изменений в стенке влагалища у женщин со стрессовым недержанием мочи в условиях его коррекции с применением лазерной технологии IncontiLase.

Материал и методы исследования

В период 2014–2016 гг. проведено обследование 98 женщин в возрасте 37–62 лет (средний возраст составил 49±12,5 лет) со стрессовым недержанием мочи на фоне опущения стенок влагалища, получавших лечение по технологии IncontiLase. Процедура лазерной обработки передней стенки влагалища и преддверия в области выхода мочеиспускательного канала выполнялась на эрбиевом лазере Fotona (Словения) в режиме Smooth. Во всех случаях выполнено две сессии лазерной коррекции с интервалом 1–1,5 мес, за одну сессию пациентка получала 3260 (±368) импульсов. Все исследования проводили на основании письменного информированного согласия женщин в соответствии с этическими нормами Хельсинкской Декларации (2000 г.).

Комплексное исследование включало сбор жалоб, анамнеза, анкетирование по опроснику PISQ-12, физикальное обследование (гинекологический осмотр, проведение пробы Вальсальвы, кашлевой пробы), лабораторное исследование (цитологический анализ мазка шейки матки, бактериоскопическое исследование на биоценоз влагалища), ультразвуковое исследование гениталий и мочевого пузыря, урофлоуметрию [4]. Оценку

микроциркуляции передней стенки влагалища проводили с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии на аппарате ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Россия) с соблюдением общепринятых условий, полученные данные обрабатывали с использованием программного обеспечения. Определяли средний поток крови M в перфузионных единицах (пф. ед.), среднеквадратичное отклонение σ (пф. ед.), амплитудно-частотные характеристики в различных диапазонах колебаний кровотока.

Для патоморфологического анализа образцы тканей передней стенки влагалища забирали до начала лечения Er:YAG-лазером и через 1,5–2 мес после последней сессии. Биоптаты обрабатывали по стандартной методике для получения парафиновых и полутонких срезов. Парафиновые срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином в сочетании с реакцией Перлса, по ван Гизону с докрасиванием эластических волокон резорцин-фуксином Вейгерта, ставили ШИК-реакцию. Полутонкие срезы толщиной 1 мкм окрашивали азуром II, ставили ШИК-реакцию с докрасиванием азуром II. Светооптическое исследование парафиновых и полутонких срезов проводили в универсальном микроскопе Leica DM 4000B (Германия).

Морфометрическое исследование проводили на парафиновых срезах при увеличении в 400 раз с помощью компьютерной программы Leica QWin V3. Определяли толщину многослойного плоского эпителия (мкм), объемную плотность кровеносных капилляров подэпителиального микроциркуляторного русла (в % к общей площади субэпителиальной стромы), число профилей капилляров в тестовой площади (61171,56 мкм²) и диаметр микрососудов (мкм). При статистической обработке результатов оценивали средние значения параметров, вычисляли дисперсию и стандартную ошибку средней. Сравнение средних величин проводили с использованием t-критерия Стьюдента, различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Во всех случаях у женщин со стрессовым недержанием мочи выявлены жалобы на эпизоды непроизвольного подтекания мочи, которые возникали у них при напряжении в моменты повышения внутрибрюшного давления (чихание, кашель, смех, физическая активность: прыжок, бег, приседание). Длительность заболевания варьировала от 1 года до 6 лет. При оценке гинекологического статуса отмечено пролабирование стенок влагалища 0 – 1 – 2 степени (по системе POP-Q). Визуально слизистая оболочка влагалища имела розовую или бледно-розовую окраску, поперечная складчатость чаще характеризовалась умеренной выраженностью, в некоторых случаях была сглажена.

При светооптическом исследовании биоптатов стенки влагалища, взятых у женщин до проведения лазерной коррекции, во всех случаях выявлены изменения основных

структурных компонентов ткани: дистрофические и атрофические изменения многослойного плоского эпителия, дезорганизация фибриллярных структур межклеточного матрикса, признаки нарушения микроциркуляции. Распространенность и выраженность патоморфологических изменений в различных наблюдениях варьировала, что зависело от тяжести инконтиненции и степени опущения стенок влагалища.

Дистрофические изменения многослойного плоского эпителия проявлялись очаговой дезинтеграцией клеток, появлением эпителиоцитов с перинуклеарными вакуолями, уменьшением насыщенности цитоплазмы гликогеном. Наблюдалось разрыхление эпителиального пласта, увеличение межклеточных промежутков. В случаях атрофии многослойный плоский эпителий был значительно истончен, количество клеточных рядов, особенно промежуточного слоя, в нем уменьшено, что сопровождалось сглаженностью базального рельефа эпителия. В отдельных препаратах на этом фоне выявлялись признаки компенсаторной гиперплазии базальных эпителиоцитов с формированием одиночных мелких акантотических выростов, неглубоко вдающихся в подлежащую строму.

Клеточная инфильтрация слизистой оболочки влагалища при стрессовом недержании мочи преимущественно была выражена незначительно. Так, в некоторых образцах в субэпителиальных участках определялись рассеянные лимфоцитарные клетки, макрофаги, единичные плазмциты, в то же время нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты, как правило, отсутствовали. В небольшом количестве выявлялись фибробласты, при этом в основном визуализировались веретеновидные клетки с палочковидными гиперхромными ядрами, тогда как фибробласты с признаками синтетической функции были крайне малочисленны, что может свидетельствовать о нарушении синтеза межклеточного матрикса.

Изменения фибриллярных структур влагалищной стромы обнаружены во всех исследуемых биоптатах, но степень выраженности их определялась тяжестью патологии. В начальных стадиях стрессового недержания мочи характерными были очаговые изменения коллагеновых пучков, что выражалось появлением небольших участков их разрыхления и разволокнения, незначительным утолщением отдельных пучков. В препаратах выявлялись зоны с пониженным содержанием эластических волокон, при этом они часто подвергались фрагментации, были представлены короткими изогнутыми структурами.

По мере прогрессирования патологического процесса в стенке влагалища нарастали признаки диффузной дезорганизации межклеточного матрикса. Очаги разрыхления и разволокнения коллагеновых пучков чередовались с участками фиброза, что создавало мозаичность архитектоники коллагенового каркаса. В строме выявлялись утолщенные коллагеновые пучки, иногда с признаками гомогенизации. В некоторых образцах наблюдалось значительное уплотнение поверхностных слоев слизистой оболочки, где

коллагеновые тяжи имели взаимно параллельное расположение, вследствие чего редуцировались стромальные сосочки. В глубоких слоях ткани коллагеновые пучки нередко были разволокнены, дегенеративно изменены и фрагментированы. В большинстве препаратов обращали на себя внимание низкое содержание эластических волокон, признаки их фрагментации, зернистой дегенерации, литических изменений. Вместе с тем характерной особенностью было накопление утолщенных эластических фибрилл в подэпителиальных пространствах и, в меньшей степени, вокруг глубоко расположенных микрососудов.

Расстройства микроциркуляции в биоптатах влагалища при стрессовом недержании мочи проявлялись застойными явлениями, нарастающей редукцией и частичным запустеванием капиллярной сети. В некоторых образцах в субэпителиальной строме визуализировались полнокровные капилляры, в глубоких участках ткани выявлялись тонкостенные сосуды с резко расширенными просветами, напоминающие кавернозные структуры. В единичных случаях были найдены мелкие артерии с утолщенными стенками и начальными признаками периваскулярного склероза.

По данным лазерной доплеровской флоуметрии, в слизистой оболочке влагалища выявлены изменения показателей базального кровотока, ритма и амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока. Характер отклонений анализируемых параметров позволил выделить спастическую (72 % случаев) и стагическую (28 %) формы нарушений кровотока [3]. При этом преобладала II (среднетяжелая) степень микроциркуляторных расстройств (82,8 % наблюдений), I (легкая) степень имела место в 7,3 % случаев.

Результаты контрольного обследования через 1,5 – 2 мес после лечения показали, что эффективность лазерной коррекции стрессового недержания мочи по технологии IncontiLase в исследуемой группе женщин составила 80 %. Достижение полного эффекта отметили 60 % пациенток, у 20 % женщин имело место значительное улучшение состояния, что выражалось уменьшением объема и частоты эпизодов недержания мочи. При визуальной оценке зафиксировано уменьшение зияния промежности и уменьшение пролабирования передней стенки влагалища, более выраженная складчатость слизистой оболочки.

В биоптатах слизистой оболочки влагалища после воздействия Er:YAG-лазером выявлены признаки структурной реорганизации ткани, свидетельствующие о тенденции восстановления ее строения: уменьшение дистрофических изменений многослойного плоского эпителия, высокая насыщенность цитоплазмы клеток гликогеном, отсутствие признаков разрыхления и межклеточного отека, типичная дифференцировка на клеточные слои. В большинстве случаев наблюдалось усложнение базального рельефа эпителия, который приобретал волнистые очертания. По данным морфометрического анализа, толщина эпителиального пласта, по сравнению с показателями до лазерного воздействия

(114,19±17,31 мкм), увеличилась на 64,5 % (187,83±15,35 мкм, $p \leq 0,01$), что указывало на редукцию явлений атрофии.

При анализе клеточных популяций влагалищной стромы отмечено появление крупных фибробластов с признаками синтетической активности. В некоторых образцах также выявлялась незначительная подэпителиальная лимфомакрофагальная инфильтрация, но наличие нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов ни в одном случае не обнаружено, признаки воспалительной реакции отсутствовали.

Фибриллярные структуры межклеточного матрикса после проведения лазерной коррекции подвергались значительной реорганизации. В большинстве биоптатов обнаружено разрастание нежных пучков коллагеновых волокон. В подэпителиальной зоне это сопровождалось формированием стромальных сосочков, вдающихся в эпителий и пронизанных капиллярами типичного строения. Наблюдалось более упорядоченное распределение коллагеновых пучков, сокращение очагов разрыхления, формирование густой сети новообразованных волокон без признаков фиброза, что в целом отражало восстановление микроархитектоники коллагенового каркаса и равномерное уплотнение влагалищной стромы. Обращали на себя внимание признаки новообразования эластических волокон, выраженные в неодинаковой степени. В одних биоптатах визуализировали наличие большого числа длинных эластических фибрилл в подэпителиальной зоне, перпендикулярно направленных вглубь стромы. В других образцах многочисленные переплетающиеся эластические волокна формировали крупные скопления в более глубоких слоях ткани. В некоторых случаях сохранялись явления фрагментации эластических волокон, но менее выраженные по сравнению с первичным исследованием.

Важной особенностью слизистой оболочки влагалища после лазерной коррекции было усиление процессов ангиогенеза. По данным морфометрического анализа биоптатов, количество профилей кровеносных капилляров в тестовой площади до воздействия Er:YAG-лазером составило $8,5 \pm 0,63$, после воздействия – $12,1 \pm 1,07$ ($p \leq 0,05$). Объемная плотность капилляров возросла с $1,8 \pm 0,2$ до $2,9 \pm 0,3$ % ($p \leq 0,01$). Микрососуды были типичного строения с тонкими стенками без признаков отека. Признаки нарушения микроциркуляции и явления стаза в капиллярах существенно уменьшались, что подтверждали результаты лазерной доплеровской флоуметрии, продемонстрировавшие улучшение показателей кровотока в слизистой оболочке влагалища. Так, после лазерной коррекции в 14 % случаев нарушения кровотока не определялись, в 72 % наблюдений выявлена I степень микроциркуляторных расстройств, II степень отмечена только в 14 % случаев.

Лазерная технология IncontiLase основана на воздействии на стенку влагалища излучения эрбиевого лазера Fotona, которое поглощается только молекулами воды, что

приводит к повышению ее температуры и нагреву ткани. Поверхностные слои слизистой оболочки и эпителий не подвергаются разрушению, что обеспечивается специальным подбором длительности импульсов и интервалов между ними и низким уровнем плотности энергии. Лазерное излучение оказывает влияние на строение влагиалища за счет изменения архитектоники и организации внеклеточного матрикса [8]. Коллагеновые волокна при нагревании мгновенно сокращаются и укорачиваются, и обработанная ткань сжимается. Важным эффектом теплового компонента эрбиевого лазера является то, что помимо одномоментной реконструкции коллагеновых волокон стимулируются процессы неоколлагеногенеза, что приводит к последующему ремоделированию ткани, повышению ее плотности и эластичности [1, 2, 9].

В результате проведенного нами комплексного сравнительного анализа биоптатов стенки влагиалища у женщин со стрессовым недержанием мочи, взятых до начала и спустя 1,5 – 2 мес после воздействия Er:YAG-лазером, выявлены признаки структурной реорганизации слизистой оболочки с уменьшением выраженности патологических изменений и тенденцией к восстановлению ее строения. Микроскопически обнаружены редукция явлений дистрофии и атрофии многослойного плоского эпителия, повышение гликогенового статуса клеток, утолщение эпителиального пласта с усложнением его базального рельефа. Реструктуризация межклеточного матрикса заключалась в стимуляции процессов неоколлагеногенеза и эластогенеза, уплотнении и более равномерном распределении новообразованных фибриллярных структур без признаков фиброза, увеличении популяции синтетически активных фибробластов, усилении процессов ангиогенеза. Данные лазерной доплеровской флоуметрии свидетельствовали о значительном улучшении и нормализации показателей микроциркуляции в слизистой оболочке влагиалища после лечения. Применение эрбиевого лазера Fotona при стрессовом недержании мочи у женщин вызывает структурную реорганизацию тканей стенки влагиалища с улучшением его морфофункциональных характеристик, что способствует уменьшению симптомов инконтиненции [5, 8].

Заключение

При стрессовом недержании мочи в стенке влагиалища развивается комплекс морфофункциональных изменений основных структурных компонентов ткани, ведущими из которых являются феномен дезорганизации фибриллярных структур межклеточного матрикса, микроциркуляторные нарушения, дистрофические и атрофические изменения многослойного плоского эпителия. Применение технологии лазерной коррекции IncontiLase приводит к уменьшению эпизодов недержания мочи у женщин с достижением полного либо частичного эффекта. Воздействие излучения Er:YAG-лазера вызывает структурную реорганизацию вагинальных тканей, особенностями которых являются обогащение

межклеточного матрикса новообразованными коллагеновыми и эластическими волокнами, увеличение количества и объемной плотности кровеносных капилляров, редукция явлений дистрофии и атрофии эпителия, утолщение эпителиального пласта, уменьшение микроциркуляторных расстройств. В целом это свидетельствует об улучшении морфологических характеристик и функциональной эффективности стенок влагалища, чем обеспечивается уменьшение проявлений недержания мочи при напряжении у женщин.

Список литературы

1. Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Одиноква В.А. Малоинвазивные инновационные лазерные технологии в гинекологической практике // Акушерство и гинекология. – 2014. – №11. – С. 17-22.
2. Безменко А.А., Шмидт А.А., Коваль А.А., Карпищенко Ж.М. Консервативные методы лечения недержания мочи при напряжении у женщин // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2014. – Т. 45, № 1. – С. 227-232.
3. Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А., Литвин Ф.Б. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови. – М., 2012. – 32 с.
4. Неймарк А.И., Раздорская М.В. Недержание мочи у женщин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 123 с.
5. Fistonic N., Fistonic I., Lukanovic A., Findri Gustek S., Sorta Bilajac Turina I., Franic D. First assessment of short-term efficacy of Er:YAG laser treatment on stress urinary incontinence in women: prospective cohort study // Climacteric. 2015. Vol. 18, Suppl. 1. P. 37-42.
6. Gaviria J.E., Lanz J.A. Evaluation of a new non-invasive laser treatment of vaginal relaxation syndrome // J.LAHA. 2012. N 1. P. 59-66.
7. Minassian V.A., Stewart W.F., Wood G.C. Urinary incontinence in women: variation in prevalence estimates and risk factors // Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 111, N 2, Pt. 1. P. 324-331.
8. Ogrinc U.B., Senčar S., Lenasi H. Novel minimally invasive laser treatment of urinary incontinence in women // Lasers Surg. Med. 2015. Vol. 47, N 9. P. 689-697.
9. Salvatore S., Leone Roberti Maggiore U., Athanasiou S., Origoni M., Candiani M., Calligaro A., Zerbinati N. Histological study on the effects of microablative fractional CO₂ laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study // Menopause. 2015. Vol. 22, N 8. P. 845-849.
10. Zhu L., Lang J., Liu C., Han S., Huang J., Li X. The epidemiological study of women with urinary incontinence and risk factors for stress urinary incontinence in China // Menopause. 2009. Vol. 16, N 4. P. 831-836.