

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ОКРЕМИХ ЛАНОК ПАТОГЕНЕЗУ СИНДРОМУ ХРОНІЧНОГО ТАЗОВОГО БОЛЮ

О.В. Руденко, Ф.І. Костєв, Л.І. Красилюк, Р.В. Савчук

Одеський національний медичний університет МОЗ України

Останнім часом лікарі багатьох спеціальностей досить часто у своїй практиці стикаються з больовими синдромами тазу, а саме синдромом хронічного тазового болю (СХТБ). За даними різних авторів у популяції частота даного захворювання становить від 5% до 16%. Від 30% до 58% чоловіків, частіше у віці від 20 до 40 років страждають на СХТБ [1,2,5]. При даному стані відбувається істотне зниження якості життя хворого, порівняне з такими захворюваннями, як стенокардія або хвороба Крона. Молодий та середній вік хворих, зниження в частини з них не тільки копулятивної, але й репродуктивної функції, тривалий перебіг, торпідність до лікування й часті рецидиви надають цьому захворюванню не тільки медичне, але й велике соціальне значення [1–4, 6]. Багаторазові й найчастіше малоефективні курси лікування, які проходять дані пацієнти, є причиною зниження їх працездатності, що веде також до економічних втрат.

Основною проблемою в діагностиці й лікуванні СХТБ є відсутність глибокого розуміння патофізіологічних механізмів виникнення даного болю, значна перевага СХТБ у структурі простатичних синдромів. Часто ці хворі довго й неефективно одержують терапію із приводу хронічного простатиту й хронічного циститу. Підтвердженням цього є той факт, що понад 90% усіх випадків простатиту належать до абактеріального простатиту або СХТБ. Ефективність будь-якого лікування, у першу чергу, залежить від того, наскільки патогенетично обумовленим воно є. Як і будь-який стан, СХТБ має безліч причин. У наш час запропоновано кілька теорій етіології абактеріального простатиту [7–8]. Деякі з них описують роль нанобактерій, інші говорять про імунологічний генез цього захворювання [9].

На сьогоднішній час не існує діагностичних критеріїв СХТБ.

Останнім часом усе частіше як причину СХТБ розглядають невротичні розлади й порушення гемодинаміки органів малого тазу [10–12].

Існують групи вчених, що дотримуються нейром'язової теорії виникнення СХТБ. Відповідно до останньої, у пацієнтів із СХТБ відзначається порушення уродинаміки нижніх сечових шляхів. Відбувається підвищення внутрішньоуретрального тиску в простатичному відділі уретри внаслідок порушення адекватного розслаблення попереково-смугового сфінктера уретри, через що виникає інтрапростатичний рефлюкс сечі при сечовипусканні [9, 11].

Також причинами цього больового синдрому можуть бути судинна патологія, травматичні ушкодження в ділянці малого тазу, вертеброгенні причини. Однак існує група пацієнтів з болями в ано-куприковій зоні, промежині, статевих органах, у яких не вдається виявити інфекційно-запальної, вісцеральної або іншої з перерахованих вище причин болю. Згідно з сучасним уявленням хронічний тазовий біль пов'язаний зі змінами з боку головного мозку, які здатні підтримувати відчуття болю за відсутності ураження органів репродуктивної системи.

Звичайно ці хворі проходять коло фахівців: проктологів, урологів, невропатологів, психіатрів і залишаються зі своїм болем один на один [12]. Так, за даними авторів, однією з важливих і при цьому, що дуже часто пропускаються вузькими фахівцями, є нейропатична причина тазового болю, а саме невралгія статевого нерва. Крім того, за даними О.І. Аполіхіної (2012), Я.Б. Міркіна (2012), причиною СХТБ, не пов'язаного з вісцеральною патологією малого тазу і травматичними змінами, дуже часто може бути міофасціальний больовий синдром. Як повідомляють А.Р. Беляєв (2007), Е.Ф. Рахматуліна (2007), компресія статевого нерва у чоловіків і жінок зустрічається в співвідношенні 1:3. За даними цих же авторів, найчастіше хронічний міофасціальний больовий синдром у віці від 20 до 40 років. Невралгія статевого нерва в результаті його компресії/натягу також частіше зустрічається в працездатному віці – середній вік 45 років [13–16].

Наслідком неясної ситуації в патофізіології даного процесу є відсутність чітких діаг-

ностичних критеріїв. У практиці цей діагноз ставлять шляхом виключення інших захворювань тазових органів, судинної й нервової систем, здатних викликати наявні симптоми. Зі зміною поглядів на етіологію змінились принципи діагностики. У зв'язку із цим існує необхідність у вивченні патогенезу й нових методів лікування СХТБ на основі створення експериментальної моделі патології.

Мета дослідження: створення експериментальної моделі синдрому хронічного тазового болю та обґрунтування окремих ланок патогенезу даної патології.

Матеріали та методи дослідження. Експериментальні методи дослідження проведені на 51 білих безпородних щурах-самцях чотиримісячного віку, вагою 190 ± 30 г, які утримувалися в стандартних умовах в лабораторії біологічної клініки Одеського національного медичного університету.

Підготовка тварин, усі інвазивні втручання, знеболювання та виведення з досліду здійснювались у повній відповідності до вимог правил GLP, що передбачені Європейською комісією з нагляду за проведенням лабораторних та інших досліджень. Моделювання СХТБ виконували шляхом пошкодження крижового сплетіння, перев'язуючи самий крупний нерв даного сплетіння – сідничний нерв.

Втручання виконувалися під внутрішньоочеревинним тіопенталовим наркозом (40 мг/кг). Після підготовки операційного поля у верхній третині стегна проводився подовжній розтин, після чого краї рани розширювали гачками та оголювали сідничний нерв. Нерв перев'язували вище місця біфуркації його ниткою із синтетичного співполімера. По закінченню операції рана ушивалася пошарово [17].

Прооперовані тварини виводилися з експерименту у строки 1 міс. та 3,5 міс.

Усі тварини були розподілені на три групи:

- перша – інтактні тварини;
- друга – прооперовані тварини, виведені з експерименту у строк 1 міс.;
- третя – прооперовані тварини, виведені з експерименту у строк 3,5 міс.

Після виведення з експерименту у всіх тварин проводили забір крові та біологічних тканин, а саме сечового міхура та м'язів тазового дна.

У крові досліджували $\alpha 2$ -макроглобулін, креатинфосфокіназу (КФК), як маркери пошкодження, лактатдегідрогеназу (ЛДГ), як маркер гіпоксії та циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) за допомогою загальноприйнятих методик [18].

У гомогенаті сечового міхура та м'язів тазового дна досліджували КФК, ЛДГ та автантила за допомогою загальноприйнятих методик.

Морфологічні дослідження сечового міхура та м'язів тазового дна виконувалися за допомогою фарбування гематоксилін-еозином та Більшовського-Грос у модифікації Б.І.Лаврентева. У м'язах тазового дна оцінювали стан м'язових волокон, судин та нервових утворень, а саме пери- та інтрамускулярних нервових сплетінь. У сечовому міхурі досліджувались детрузор та ділянка *trigonum vesicae*, де оцінювали перицелюлярні нервові утворення.

Результати та їх обговорення. Для досягнення мети дослідження по створенню експериментальної моделі СХТБ нами виконувалося пошкодження крижового сплетіння шляхом перев'язування самого крупного нерва даного сплетіння – сідничного нерва, що можна вважати предиктором пудендопатії, тобто СХТБ в еквівалентному співвідношенні до хворих. Цей спосіб є зручним, оскільки оперативне втручання нескладне і виконується швидко.

Результати морфологічних досліджень. М'язи тазового дна інтактних тварин розташовані у вигляді невеликих пучків, що переплітаються між собою, цитоплазма їх однорідна, напівпрозора, ядра клітин чітко помітні, розташовані в центральній частині м'язового волокна, інтенсивно пофарбовані. Судини розташовані між м'язовими волокнами, просвіт їх дещо розширений, стінки судин тонкі, просвіт по одиничних судинах заповнений кров'ю. Тонкі сполучнотканинні волокна у вигляді невеликих пучків розташовані між м'язовими волокнами. Перицелюлярні тонкі нервові волокна розташовані між пучками м'язових волокон, обплітаючи їх.

У м'язах тазового дна й стінки сечового міхура через 1 місяць після моделювання патології розвиваються дистрофічні зміни – локальний або дифузійний набряк м'язової тканини (рис. 1), периваскулярний і перицелюлярний набряк. Перимускулярні й інтрамускулярні нервові волокна в окремих ділянках нерівномірно потовщені, відмічається поодинокі фрагментація пери- та інтрамускулярних нервових волокон (рис. 2).

Через 3,5 міс. після моделювання патології зберігається локальний набряк м'язових волокон (рис. 3), периваскулярний та перицелюлярний набряк. Дегенеративно-дистрофічні зміни перимускулярних нервових волокон також зберігаються (фрагментація й нерівномірне їхнє стовщення) (рис. 4).

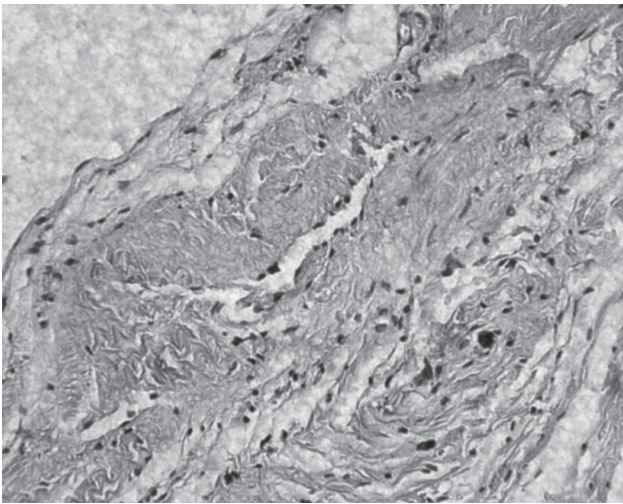


Рис. 1. М'яз тазового дна. 30-й день моделювання патології. Набряк м'язових волокон. Забарв.: гематоксилін-еозин. Збільш. x 200

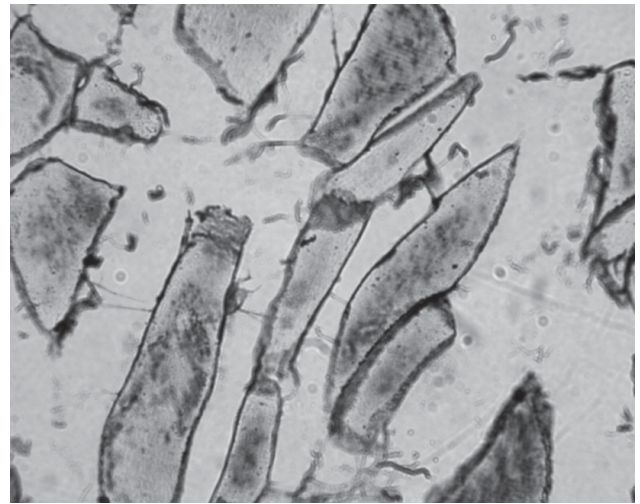


Рис. 2. Сечовий міхур, ділянка trigonum vesicis. 30-й день моделювання патології. Нерівномірне потовщення фрагментів перимускулярних нервових волокон. Забарв.: Більшовського–Гросу в модифікації Б.І. Лаврентєва. Збільш. x 200

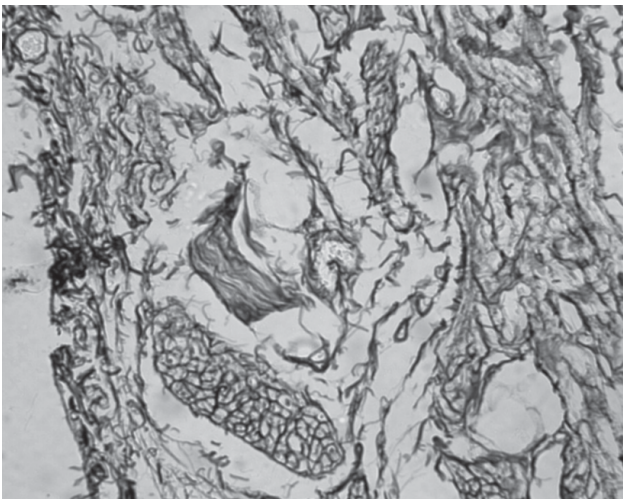


Рис. 3. М'яз тазового дна. 3,5 міс. моделювання патології. Набряк м'язової тканини, перичелюлярний набряк. Забарв.: гематоксилін–еозин. Збільш. x 200

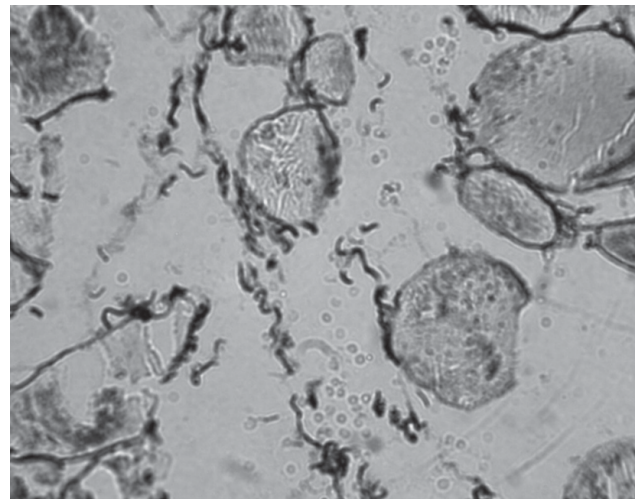


Рис. 4. Сечовий міхур, ділянка trigonum vesicis. 3,5 міс. моделювання патології. Фрагментація та нерівномірне потовщення перимускулярних нервових волокон. Забарв.: Більшовського–Гросу в модифікації Б.І. Лаврентєва. Збільш. x 200

Розвиток експериментально створеного СХТБ супроводжувався дезінтеграцією біохімічного, метаболічного та імунологічного стану на органному (м'язи тазового дна та сечовий міхур) та організменному рівнях у цілому.

Так, білок гострої фази $\alpha 2$ -макроглобулін достовірно підвищується у другій та третій групах на 51,5%, та 30,5% відповідно, порівняно з контрольною групою, що вказує на протеоліз, а саме альтерацію у тканинах. Навіть через 3,5 міс. показник $\alpha 2$ -макроглобуліну залишається підвищеним і характеризує тривалий перебіг процесу (табл. 1).

Показники активності ЛДГ відрізняються залежно від біологічної тканини. У крові у 3-й групі експериментальних тварин ЛДГ достовірно не змінюється порівняно з контрольною групою. А у 2-й групі відмічається зниження ЛДГ на 74,1%, що може свідчити про активне розщеплення організмом глюкози з метою одержання енергії, головним чином, м'язовими клітками. Аналогічно крові ЛДГ веде себе і у гомогенаті м'язів тазового дна.

У гомогенаті сечового міхура 2-ї та 3-ї груп показники ЛДГ достовірно підвищуються порівняно з контрольною групою на 819% та 287%

Таблиця 1

Показники активності α 2-макроглобуліна в сироватці крові експериментальних тварин

Білок гострої фази	Перша група (контрольна)(n=6)	Друга група (n=6)	Третя група (n=6)
α 2-макроглобулін, mg/gl	200,206 \pm 44,36	303,407 \pm 42,13*	261,220 \pm 68,52*

Примітки: * – $p < 0,05$.

відповідно. Дані результати вказують на утворення значної кількості молочної кислоти в тканині сечового міхура, яка з'являється за умов гіпоксії.

Таким чином, при моделюванні СХТБ в експерименті підтверджено наявність значних гіпоксичних змін у тканині сечового міхура, які можуть супроводжуватися больовим синдромом (табл. 2).

Для оцінки пошкодження м'язової тканини проводили дослідження КФК у крові і гомогенатах сечового міхура та м'язів тазового дна. Так, у крові 2-ї та 3-ї груп відмічається підвищення КФК на 199% та 150,5% відповідно, порівняно з контрольною групою. Значне та тривале підвищення КФК свідчить про вира-

жені дистрофічні зміни у м'язовій тканині. А зниження показників КФК у гомогенатах скоріше пов'язано з тим, що відбувається включення лактатної фази енергозабезпечення м'язової роботи, або вираженою гіподинамією (табл. 3).

Стан імунної системи оцінювали за допомогою ЦІК та виявлення аутоантител у гомогенатах сечового міхура та м'язів тазового дна. Активність ЦІК у крові 2-ї та 3-ї груп підвищена на 35,77% та 26,01% відповідно, порівняно з контрольною групою. У гомогенаті сечового міхура відмічалось підвищення титру аутоантител на 24,9% у 2-й та 3-й групах, а титр аутоантител у гомогенаті м'язів тазового дна також підвищувався на 56,49% та 13% відповідно (табл. 4).

Таблиця 2

Показники активності лактатдегідрогенази в експериментальних тварин

Групи	Кров (U/l)	Гомогенат сечового міхура (U/l)	Гомогенат м'язів тазового дна (U/l)
Перша (n=6) (контрольна)	1173,93 \pm 45,44	17,70 \pm 1,01	16,50 \pm 3,21
Друга (n=6)	304,07 \pm 7,87	162,00 \pm 0,35*	6,76 \pm 13,1
Третя (n=6)	1234,54 \pm 29,27**	68,50 \pm 4,85*	18,80 \pm 10,21**

Примітки: * – $p < 0,05$;** – $p < 0,001$.

Таблиця 3

Показники активності креатинфосфокінази у експериментальних тварин

Групи	Кров (U/l)	Гомогенат сечового міхура (U/l)	Гомогенат м'язів тазового дна (U/l)
Перша (n=6) (контрольна)	50,70 \pm 4,92	44,52 \pm 2,43	1117,92 \pm 24,98
Друга (n=6)	151,00 \pm 5,04*	26,71 \pm 1,71	658,12 \pm 22,01
Третя (n=6)	127,00 \pm 9,88*	20,64 \pm 1,42	519,70 \pm 22,99

Примітки: * – $p < 0,05$.

Таблиця 4

Показники стану загального та місцевого імунітету експериментальних тварин

Групи	ЦІК (Ed)	Аутоантитела сечового міхура (Ed/ml)	Аутоантитела м'язів тазового дна (Ed/ml)
Перша (n=6) (контрольна)	6,15 \pm 0,26	2,77 \pm 0,15	1,77 \pm 0,57
Друга (n=6)	8,35 \pm 0,11*	3,46 \pm 0,15*	2,77 \pm 0,15*
Третя (n=6)	7,75 \pm 0,14*	3,46 \pm 0,15*	2,00 \pm 0,63*

Примітки: * – $p < 0,05$.

Висновки

1. При експериментальному моделюванні синдрому хронічного тазового болю у тварин 2-ї та 3-ї груп морфологічно підтверджено наявність дегенеративно-дистрофічних змін у м'язах та нервових утвореннях і венозне повнокрів'я в досліджувальних тканинах. Більш виражені зміни спостерігаються у 2-й групі.

2. Біохімічні дослідження в крові, гомогенатах м'язів тазового дна та сечового міхура вказують на наявність пошкодження

та гіпоксії, як у крові, так і в окремих тканинах.

3. Підвищення активності циркулюючих імунних комплексів у крові та титру авто антитіл у досліджувальних тканинах доводять наявність автоімунного запалення.

4. Морфологічні, біохімічні та імунологічні зміни можуть бути субстратом для виникнення болю, а запропонована експериментальна модель синдрому хронічного тазового болю використуватися для подальших досліджень.

Список літератури

1. Горпинченко И.И., Мигов В.Г. и др. Синдром хронической тазовой боли. Новая проблема – новое решение? // *Здоровье мужчины*. – 2013. – № 4(47). – С. 35–42.
2. Лоран О.Б. Хронический простатит одна болезнь? / О.Б. Лоран, Е.И. Велиев, А.В. Живов // *Урология*. – 2009. – № 1. – С. 70–75.
3. Мазо Е.Б. Синдром хронической тазовой боли / Е.Б. Мазо, М.Е. Школьников // *Consilium medicum*. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 49–51.
4. Ухаль Е.М., Ухаль М.И. Хроническая тазовая боль и астенический синдром у больных с хроническим простатитом и их медикаментозная коррекция // *Здоровье мужчины*. – 2008. – № 2. – С. 118–119.
5. Литвинець Є.А. Діагностика хронічного простатиту на сучасному етапі // *Здоровье мужчины*. – 2007. – № 1. – С. 45–50.
6. Аполихина И.А., Миркин Я.Б. и др. Тазовые дисфункции и болевые синдромы в практике уролога // *Экспериментальная и клиническая урология*. – 2012. – № 2. – С. 84–90.
7. Malykhina A .P. Neural mechanisms of pelvic organ cross-sensitization // *Neuroscience*. – 2007. – V. 149, N 3. – P. 660–672.
8. Liddle A.D., Davies A.H. Pelvic congestion syndrome: chronic pelvic pain caused by ovarian and internal iliac varices // *Phlebology*. – 2007 – V. 22, N 3. – P. 100–104.
9. Robert R et al Somatic perineal pain other than pudendal neuralgia // *Neurochirurgie*. – 2009. – V. 55, N 4–5. – P. 470–474.
10. Селицкий Г.В., Извозчиков С.Б., Каприн А.Д., Камчатнов П.Р. Синдром хронической тазовой боли – современный взгляд на проблему // *Клиницист*. – 2011. – № 2. – С. 62–67.
11. Hruby S. et al. Anatomy of pudendal nerve at urogenital diaphragm – new critical site for nerve entrapment // *Urology*. – 2005. – V. 66, N 5. – P. 949–952.
12. *Guideline on Chronic Pelvic Pain Syndrome*. – EAU, 2012. – P. 21–54.
13. Камчатнов П.Р., Селицкий Г.В., Извозчиков С.Б. Синдром хронической тазовой боли // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2011. – № 5. – С. 71–74.
14. Anothaisintawee T., Attia J., Nickel J. et al. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis // *JAMA*. – 2011. – V. 305, N 1. – P. 78–86.
15. Белов А.Н., Крупин В.Н. Хроническая тазовая боль. – М.: Антитор, 2007.
16. Fall M., Varanowski A.P., Fowler C.J. et al. European Association of Urology. EAU guidelines on chronic pelvic pain // *Eur. Urol.* – 2004. – V. 46, N 6. – P. 681–689.
17. Биохимия / Под ред. Е.С. Северина. 2-е изд., испр. – М.: Гэотар-Мед, 2004. – 784 с.

Реферат

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ЗВЕНЬЕВ ПАТОГЕНЕЗА СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ

А.В. Руденко, Ф.И. Костев,
Л.И. Красилюк, Р.В. Савчук

В эксперименте на 51 белых беспородных крысах-самцах четырехмесячного возраста была создана модель синдрома хронической тазовой боли путем повреждения крестцового сплетения, перевязывая самый крупный нерв данного сплетения – седалищный нерв. При морфологическом исследовании мышц тазового дна и мочевого пузыря подтверждено наличие дегенеративно-дистрофических изменений в мышцах и нервных образованиях, а также венозное полнокровие. Биохимические изменения в крови, гомогенатах мышц тазового дна и мочевого пузыря, где оценивали активность $\alpha 2$ -макроглобулина, креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы, указывают на повреждения и гипоксию, как в крови, так и в отдельных тканях. Повышение активности циркулирующих иммунных комплексов в крови и титра аутоантител в гомогенатах мышц тазового дна и мочевого пузыря доказывают наличие аутоиммунного воспаления. Морфологические, биохимические и иммунологические изменения выступают субстратом возникновения боли, а предложенная экспериментальная модель может использоваться для дальнейших исследований.

Ключевые слова: синдром хронической тазовой боли, эксперимент, модель, пудендопатия, патогенез.

Адреса для листування

А.В. Руденко
E-mail: rudenko_a_v@mail.ru

Summary

EXPERIMENTAL JUSTIFICATION OF THE INDIVIDUAL UNITS OF PATHOGENESIS IN THE CHRONIC PELVIC PAIN SYNDROME

A.V. Rudenko, F.I. Kostev,
L.I. Krasilyuk, R.V. Savchuk

The model of chronic pelvic pain syndrome with damaging of the sacral plexus, by the bandaging of the largest nerve of the plexus – sciatic nerve was created in the experiment on 51 white mongrel male rats aged four months. The morphological study of the pelvic floor muscles and bladder confirmed the presence of degenerative changes in muscles and nerve structures and venous congestion. Biochemical changes in blood, homogenates of the pelvic floor muscles and bladder, where activity was evaluated $\alpha 2$ -macroglobulin, CPK and LDH are indicated damage and hypoxia both in blood and specific tissues. The increased activity of circulating immune complexes in the blood and the titer autoantibodies in homogenates of the pelvic floor muscles and bladder are proved the presence of autoimmune inflammation. The conclusion of our experimental study confirms that morphological, biochemical and immunological changes are the substrate of pain, and the proposed experimental model can be used for further research.

Keywords: chronic pelvic pain syndrome, experiment, model, pudendopathy pathogenesis.