

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
УРАЛЬСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОХРАНЫ
МАТЕРИНСТВА И МЛАДЕНЧЕСТВА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЛАЗУКИНА МАРИЯ ВАЛЕРЬЕВНА

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ИМПЛАНТАТ-
АССОЦИИРОВАННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С
ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИЕЙ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ В
ПОСТМЕНОПАУЗЕ**

14.01.01 - Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Михельсон Анна Алексеевна

Екатеринбург – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ИМПЛАНТАТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ, МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ НА ЭТАПЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ.....	14
1.1. Особенности пролапса гениталий и современные способы его хирургической коррекции у женщин в постменопаузе.....	14
1.2. Имплантат-ассоциированные осложнения, патогенетические механизмы развития, методы профилактики	20
1.3. Роль дефицита гормонов, дисбиоза влагалища, нарушения баланса цитокинов в развитии послеоперационных имплантат-ассоциированных осложнений у женщин с хирургической коррекцией пролапса гениталий влагалищным доступом.....	29
1.4. Современные взгляды на выбор предоперационной подготовки у пациенток с пролапсом гениталий	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1. Материалы и дизайн исследования.....	45
2.2. Методы исследования	49
2.3. Клиническая характеристика пациенток групп наблюдения	58
2.3.1. Клиническая характеристика пациенток с пролапсом гениталий в постменопаузе	58
2.3.2. Клиническая характеристика пациенток с имплантат-ассоциированным осложнением	65

ГЛАВА 3. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ВЛАГАЛИЩА У ПАЦИЕНТОК С ИМПЛАНТАТ- АССОЦИИРОВАННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ.....	73
3.1. Клинико-анамнестические и молекулярно-биологические факторы риска имплантат-ассоциированных осложнений у женщин после хирургического лечения пролапса гениталий влагалищным доступом	73
3.2 Особенности микробиоты влагалища у женщин с осложнениями, обусловленными сетчатыми имплантатами	76
3.3. Уровень цитокинов влагалища и sIgA у женщин при имплантат- ассоциированных осложнениях	78
3.4 Результаты гистологического и иммуногистохимического исследования слизистой оболочки влагалища женщин с имплантат-ассоциированными осложнением	80
3.5 Правило прогноза риска возникновения эрозии влагалища у пациенток в постменопаузе перенесших оперативное лечение с использованием сетчатого имплантата	83
ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ВЛАГАЛИЩА У ПАЦИЕНТОК С ПРОЛАПСОМ ГЕНИТАЛИЙ	87
4.1 Оценка показателей морфологической структуры слизистой оболочки влагалища на фоне проводимой предоперационной подготовки	87
4.2 Иммуногистохимическая картина слизистой оболочки влагалища в зависимости от вида локальной предоперационной подготовки.....	94
4.3 Состояние микробиоты влагалища после локальной предоперационной подготовки в группах наблюдения.....	102

4.4 Сравнительный анализ уровня цитокинов и sIgA влагалища после проведения различных видов местной предоперационной подготовки.....	106
ОБСУЖДЕНИЕ	113
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	118
ВЫВОДЫ.....	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	122
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	124

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

В декабре 2019 года Федеральная служба государственной статистики представила данные продолжительности жизни населения, согласно которым в 2035 году с высоким вариантом прогноза продолжительность жизни женщины составит 84,66 лет [84]. Это безусловное достижение предъявляет здравоохранению новые требования, так как с увеличением продолжительности жизни гериатрические проблемы становятся особенно актуальными и обеспечение высокого качества жизни пожилых не просто медицинская, но и социальная задача. Последнее популяционное исследование, опубликованное в 2014 году, информирует о том, что каждая пятая женщина в возрасте до 80 лет прошла хирургическое лечение по поводу пролапса тазовых органов (ПТО) [188].

В России, согласно данным, предоставленным Росстатом, в 2016 году население женщин в возрасте от 45 лет и старше составило более 32 миллионов человек [83]. Учитывая среднюю частоту распространения пролапса около 40%, можно считать, что генитальным пролапсом страдают более 13 миллионов женщин, из которых 2,5 миллионам женщин требуется хирургическое лечение [163].

В настоящее время многие страны мира стоят перед серьезной социальной и медицинской проблемой - инверсией возрастной пирамиды, что обусловлено увеличением продолжительности жизни. Согласно данным официальной статистики продолжительность жизни женщин в РФ после 50 лет варьирует от 27 до 32 лет [82]. Если в 1990 году в менопаузе находилось 467 миллионов женщин, то к 2030 году эта цифра будет уже 1,2 млрд.

В возрастной группе женщин старше 50 лет частота пролапса гениталий (ПГ) достигает 50-78%, и, как правило, сочетается с различными урогенитальными нарушениями, возрастающими до 80% в постменопаузе

[73,90,165]. В России ПТО составляет до 39% от всей гинекологической патологии [11,67].

Операции с использованием сетчатых имплантатов в настоящее время занимают лидирующие позиции в коррекции ПГ тяжелой стадии [25, 34, 37,81, 87,181]. Патогенетически оправдано лечение ПТО в виде экстраперитонеального неофасциогенеза – замещения утраченной фасции сетчатым имплантатом, который выполняет роль разрушенной фасции и охватывает центральные и боковые фасциальные дефекты [51,87,106,111,136,139,168]. Современные данные, полученные в результате анализа многоцентровых исследований, указывают на очевидную целесообразность применения синтетических эндопротезов в хирургическом лечении пролапса в переднем компартменте тазового дна (выраженные формы цистоцеле), т.к. это снижает риск рецидива более чем в 3 раза по сравнению с традиционными методиками [29, 42, 96, 151, 152, 153, 158,174].

Многие хирурги, занимающиеся проблемой тазового дна, описывают различный процент осложнений, связанных с использованием синтетических материалов от 5% до 35% случаев [3,8,10,27,57,75]. Самые специфичные имплантат-ассоциированные осложнения — это эрозии слизистой оболочки влагалища в области установки синтетической сетки, сморщивание и протрузия протеза, сопровождающееся ощущением инородного тела во влагалище [27,75,120,127]. Такое осложнение, как синехии влагалища, возникает значительно реже и является следствием неполного заживления слизистой с формированием гипертрофического рубца. Осложнения после оперативного лечения, как правило, обусловлены недостаточной регенерацией тканей, связанной, в свою очередь, с теми же факторами, которые привели к пролапсу тазовых органов. Недостаточность эстрогенов в постменопаузе, как отягощающий фактор развития ПТО, оказывает существенное негативное воздействие на полноценное заживление влагалищной стенки в послеоперационном периоде.

Однако работ, посвященных изучению факторов риска, прогнозированию и профилактике имплантат-ассоциированных осложнений у женщин в постменопаузе с хирургической коррекцией ПГ влагалищным доступом, недостаточно. В 2019 году опубликована работа, в которой сообщается, что имплантат-ассоциированные осложнения преимущественно регистрировались у женщин старшей возрастной группы [120].

Считается, что этиология и патогенез имплантат-ассоциированных осложнений, таких как эрозия и протрузия сетчатого имплантата, в каждом отдельном случае индивидуален и чаще всего имеет место сочетание нескольких факторов. Поэтому вопрос о поиске предикторов и профилактике осложнений после операции, ассоциированных с использованием сетчатых имплантатов у женщин с пролапсом гениталий, заслуживает особого внимания. Необходимо выявить факторы риска, сформировать группу риска по имплантат-ассоциированным осложнениям у женщин, перенесших хирургическое лечение ПГ с установкой сетчатого эндопротеза, определить методы профилактики на предоперационном этапе.

Цель исследования

Улучшить результаты оперативного лечения женщин с пролапсом гениталий III-IV стадии по POP-Q в постменопаузе на основании прогнозирования и профилактики имплантат-ассоциированных осложнений.

Задачи исследования

1. Определить клинико-anamnestические предикторы послеоперационных имплантат-ассоциированных осложнений у женщин с хирургической коррекцией пролапса гениталий III-IV стадии по POP-Q в постменопаузе.

2. Оценить особенности морфологической картины и показателей уровня экспрессии эстрогеновых рецепторов влагалищного эпителия у пациенток с генитальным пролапсом III-IV стадии по POP-Q в постменопаузе.

3. Изучить уровень ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-1RA и sIgA в отделяемом влагалища у пациенток с генитальным пролапсом III-IV стадии по POP-Q в постменопаузе до и после лечения.

4. Провести сравнительный анализ влияния локальной гормональной монотерапии и комплексной терапии половыми гормонами в сочетании с лактобактериями на состояние вагинальной микробиоты у пациенток с генитальным пролапсом III-IV стадии по POP-Q в постменопаузе.

5. Разработать прогностическую модель возникновения имплантат-ассоциированных осложнений для усовершенствования тактики ведения пациенток с генитальным пролапсом III-IV стадии по POP-Q в постменопаузе.

Методология и методы исследования

В работе использована общенаучная методология, базируемая на системном подходе с применением формально-логических, общенаучных и специфических методов и основах доказательной медицины. Для решения поставленных задач проведено открытое проспективное рандомизированное контролируемое исследование с участием 120 женщин в постменопаузе с пролапсом гениталий III, IV стадии по классификации POP-Q. Исследование проводилось в 2 этапа. На 1 этапе проведено проспективное исследование женщин с имплантат-ассоциированными осложнениями, которым проведено повторное хирургическое лечение в связи с данными осложнениями (n=20). На 2 этапе все пациентки прошли хирургическое лечение с использованием сетчатого имплантата из биоинертных полипропиленовых и поливинилиденфторидных мононитей, имеющих макропористую структуру (размер пор до 2000 мкм). Пациентки на втором этапе исследования были рандомизированы методом конвертов на 3 группы (n=100). 1 группа — это женщины, которым на предоперационном этапе проводили локальную терапию гормонами (эстриол, прогестерон) в сочетании с лактобактериями (n=35). 2 группе пациенток в качестве предоперационной подготовки применялась локальная монотерапия эстриолом (n=35). 3 группа

(контрольная): женщины с пролапсом гениталий без предшествующей подготовки к операции (n=30).

В работе были использованы клинико-anamнестический метод, клинико-лабораторные, инструментальные, статистические методы исследования. Выбор использованных в работе методов исследования определялся в соответствии с отраслевыми стандартами обследования в гинекологии, рекомендациями по лабораторной диагностике и статистическими исследованиями.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Исследование проводилось в соответствии с принципами доказательной медицины. Достоверность результатов работы, обоснованность выводов и практических рекомендаций базируется на достаточном количестве наблюдений и использовании современных методов статистической обработки материалов исследования с применением пакета прикладных статистических программ «SPSS. Statistics.v22» (русифицированный вариант).

Основные материалы и положения диссертации были изложены и обсуждены на III Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: уральские чтения» (Екатеринбург, 2017); на IV Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. Весенние чтения» (Москва, 2019); на IV Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: Уральские чтения» (Екатеринбург, 2019); на Всероссийской конференции «Междисциплинарные аспекты репродуктивной медицины» Международный форум Университетской науки; на VI конгрессе акушеров-гинекологов УФО с международным участием «Инновации в перинатальной и репродуктивной медицине» (Екатеринбург, 2019); на 13 Конгрессе Европейского общества гинекологов (Вена, 2019), на VII конгрессе акушеров-гинекологов УФО в дистанционном режиме «Женское здоровье: от рождения до менопаузы» (Екатеринбург, 2020). Основные положения диссертации обсуждены на заседаниях Ученого Совета ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Министерства здравоохранения Российской Федерации (2017,2018,2019).

Планирование научной работы, основная идея, включая формирование рабочей гипотезы, обоснование методов исследования, определение задач и общей концепции диссертационного исследования проводилось совместно с научным руководителем д.м.н. Михельсон А.А. при непосредственном участии Ученого совета ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ. Автором работы лично были проанализированы и обобщены данные отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, совместно с научными руководителями определены цель, задачи, разработан дизайн исследования. Автор принимал участие в формировании клинических групп, самостоятельно проводил обследование, наблюдение и лечение пациентов, забор биологического материала, проведение динамического наблюдения. Автором лично проведены анализ и интерпретация клинических, лабораторных и морфологических данных, их систематизация и статистическая обработка, написание глав диссертации, подготовлены публикации и доклады.

Положения, выносимые на защиту

1. Степень риска имплантат-ассоциированных осложнений у женщин с пролапсом гениталий III-IV стадии по POP-Q в постменопаузе зависит от клиничко-anamнестических и молекулярно-биологических факторов.

2. Комплексная локальная терапия половыми гормонами в сочетании с лактобактериями на этапе предоперационной подготовки и послеоперационного ведения пациенток с генитальным пролапсом III-IV стадии по POP-Q в постменопаузе нормализует уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и восстанавливает микробиоту влагалища в сравнении с монотерапией эстриолом.

3. Оптимальная тактика предоперационной подготовки и послеоперационной реабилитации у женщин с генитальным пролапсом III-IV стадии по POP-Q в постменопаузе, основанная на прогностической модели, позволяет профилактировать имплантат-ассоциированные осложнения после хирургического лечения с использованием сетчатых эндопротезов.

Научная новизна исследования

Впервые комплексно оценены клинико-anamnestические и молекулярно-биологические факторы риска формирования имплантат-ассоциированных осложнений у женщин с генитальным пролапсом III-IV стадии по POP-Q в постменопаузе после хирургической коррекцией пролапса гениталий влагалищным доступом.

Проведен сравнительный анализ влияния различных способов локальной предоперационной подготовки на морфофункциональное состояние и уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов слизистой оболочки влагалища у женщин с пролапсом гениталий III-IV стадии по POP-Q в постменопаузе.

Впервые оценена патогенетическая роль ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-1RA и sIgA, а также морфологической картины и уровня экспрессии эстрогеновых рецепторов влагалищного эпителия у пациенток с генитальным пролапсом III-IV стадии по POP-Q в постменопаузе в формировании имплантат-ассоциированных осложнений.

Разработана и научно обоснована программа прогнозирования и профилактики имплантат-ассоциированных осложнений у женщин с хирургической коррекцией пролапса гениталий III-IV стадии по POP-Q в постменопаузе.

Теоретическая и практическая значимость

Получены новые теоретические знания о роли комплексного дефицита эстрогенов и лактобактерий в формировании имплантат-ассоциированных осложнений у женщин с хирургической коррекцией пролапса гениталий III-IV стадии по POP-Q в постменопаузе.

Практическая значимость полученных результатов исследования заключается в том, что обоснована необходимость применения местной гормональной терапии в сочетании с лактобактериями в качестве, как предоперационной подготовки, так и в послеоперационном периоде у женщин группы высокого риска по формированию имплантат-ассоциированных

осложнений. Определена наиболее эффективная схема предоперационной подготовки слизистой оболочки влагалища перед реконструктивно-пластическими операциями с использованием синтетических имплантатов, которая заключается в интравагинальном введении капсул, содержащих 0,2 мг эстриола, 2 мг прогестерона, *Lactobacillus casei rhamnosus* $2 \cdot 10^7$ КОЕ. До операции в течение 1 месяца по 2 капсулы 1 раз в сутки в течение 20 дней, далее 1 капсула 1 раз в сутки в течение 10 дней. После оперативного лечения продолжение терапии по схеме 1 капсула 1 раз в сутки в течение 2 месяцев.

В результате проведенных исследований разработано и внедрено правило прогноза эрозии слизистой оболочки влагалища, ассоциированной с применением сетчатых имплантатов у женщин с III-IV стадией пролапса гениталий по POP-Q в постменопаузе. Доказана перспективность его использования в клинической практике.

В результате работы внедрен в практическое здравоохранение алгоритм лечения пролапса гениталий III-IV стадии по POP-Q в постменопаузе у женщин на основе прогнозирования имплантат-ассоциированных осложнений.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты исследования внедрены в работу ФГБУ «НИИ ОММ» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Екатеринбург), в учебный процесс по программам клинической ординатуры, постдипломного образования. По результатам исследования получен патент на изобретение «Способ комплексной предоперационной подготовки и послеоперационного ухода за пациентами с хирургической коррекцией пролапса гениталий на основе применения локальных форм половых гормонов, лактобактерий и гиалуроновой кислоты» регистрационный номер: 033313 от 06.02.2020г.

Издано учебное пособие «Современный взгляд на хирургическое лечение генитального пролапса» (ISBN 978_5_89918_057_6, Екатеринбург, 2019).

Полученные результаты исследования внедрены в работу ФГБУ «НИИ ОММ» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Екатеринбург). Результаты исследования используются в педагогическом

процессе по программам аспирантуры и ординатуры ФГБУ «НИИ ОММ» Министерства здравоохранения Российской Федерации и кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, общим объемом 7,8 печатных листа, в том числе 5 статей опубликованы в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций, 1 патент на изобретение, 6 работ опубликованы в материалах конференций и форумов, издано 1 учебное пособие.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 148 страницах печатного текста, иллюстрирована 34 рисунками и 35 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 190 источников, из которых 92 отечественные и 98 зарубежные источники.

ГЛАВА 1. ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ИМПЛАНТАТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ, МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ НА ЭТАПЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Особенности пролапса гениталий и современные способы его хирургической коррекции у женщин в постменопаузе

Старение населения - одна из важнейших проблем, которая в настоящее время приобретает огромное значение не только для развитых, но и развивающихся стран. В связи с увеличением продолжительности жизни во всем мире резко возросло количество людей пожилого и старческого возраста. В соответствии с прогнозами Организации Объединенных Наций численность людей старше 60 лет к 2025 году превысит один миллиард, что составит 15% всего населения [50]. ПГ является одной из наиболее актуальных проблем именно данной категории больных, у которых его частота составляет 50-60% и, как правило, сочетается с различными урогенитальными нарушениями, возрастающими до 80% в постменопаузе на фоне эстрогенного дефицита [36, 38,175]. В свою очередь резкое снижение уровня половых гормонов яичников способствует прогрессированию генитального пролапса и урогенитальных расстройств [6,172].

Наиболее сложной и интересной в клиническом отношении является группа женщин с пролапсом гениталий постменопаузального возраста, у которых, с одной стороны, большая длительность заболевания, с другой стороны, значительные структурные изменения тканей урогенитального тракта на фоне гипоэстрогенного состояния. Как известно, любые эпителиальные ткани реагируют на изменение окружающей их гормональной среды сходным образом, но ни одна из них не может сравниться с эпителием свода влагалища и шейки

матки по скорости и отчетливости реакции на гормоны, в первую очередь на половые стероиды.

В 2014 году исполнительными комитетами Северо-Американского общества по менопаузе и Международного общества по изучению сексуального здоровья женщин, а также Международным обществом по менопаузе официально принят термин «генитоуринарный менопаузальный синдром» [73,169]. Данный термин обозначает совокупность жалоб и симптомов, связанных со снижением уровня эстрогена и других половых гормонов, включая изменения больших и малых половых губ, клитора, преддверия и входа во влагалище, влагалища, уретры и мочевого пузыря [101,160, 164]. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования, в котором участвовали женщины 50–60 лет с симптомами вульвовагинальной атрофии в период постменопаузы, показали, что без профилактики и терапии симптомы урогенитального синдрома не исчезают – более того, они с возрастом прогрессируют [91]. Анализ с помощью логистической регрессии показал, что на проявления урогенитального синдрома значительно влияют два фактора: количество лет, прошедших с начала менопаузы, и сидячий образ жизни [103]. Распространенность симптомов урогенитального синдрома у исследуемых через 1 год после наступления менопаузы составляла 64,7%, а через 6 лет – уже 84,2% [80,166].

Высокая и сходная чувствительность различных структур нижних отделов мочевыделительной и половой систем к эндо- и экзогенным эстрогенным влияниям обусловлена их эмбриологической общностью: две трети влагалища, уретра, мочевого пузыря и нижняя треть мочеточников развиваются из урогенитального синуса. Показано, что мочевыводящие и половые пути имеют общее происхождение из промежуточной мезодермы раннего зародыша. Верхние три четверти влагалища формируются из мезодермы, дистальный отдел влагалища и вульва — из эндодермы, эпителий половых губ имеет эктодермальное происхождение. Популяция и плотность рецепторов к половым стероидам в структурах мочевых путей и влагалища различна, что, по-видимому,

является результатом тонкой дифференцировки тканей в процессе эмбриогенеза, а также, возможно, объясняет разновременный ответ различных структур на заместительную гормонотерапию [21,72].

Тотчиев Г.Ф. и соавторами (2010) в своей работе говорят о том, что изменения в морфологической и иммуногистохимической структурах тканей тазового дна, связочного аппарата матки могут позволить более наглядно определять практические аспекты лечения генитального пролапса [79]. Рулёвым В.М. с соавторами (2011) при оценке морфологических изменений стенки влагалища у больных с генитальным пролапсом было установлено, что у женщин в возрасте 40–49 лет чаще выявлялись гиперплазия и дистрофия эпителия, а у женщин в постменопаузе старше 60 лет установлено преобладание атрофических изменений стенки влагалища [39]. При иммуногистохимическом исследовании биоптатов стенки влагалища (оценка экспрессии рецепторов эстрогенов, коллагена I и III типов, маркеров пролиферации Ki-67 и апоптоза p53) была зарегистрирована локализация данных белков в базальных эпителиальных клетках и отсутствие их экспрессии в клетках соединительной и мышечной тканей, что свидетельствует о наиболее активном изменении клеточного состава эпителиального слоя. Данные иммуногистохимического исследования сопоставлялись с результатами гистологического исследования. Более быстрое обновление клеточного состава эпителиального компонента обуславливала большое разнообразие патологических изменений при пролапсе гениталий в эпителиальной ткани- гиперплазия, атрофия, дистрофические изменения в виде баллонного набухания клеток, гиперкератоза. При этом в мышечной и соединительной тканях регистрировались дистрофические изменения в виде мукоидного набухания и отек. Денисова Т.Б. с соавторами (2010) при морфологическом изучении биоптатов мышц промежности 102 женщин репродуктивного, пери- и постменопаузального возраста с пролапсом гениталий различной степени выраженности отметили отсутствие классического строения, соответствующее нормальной морфологической картине поперечнополосатой

мышечной ткани [26]. Обнаруженные изменения были различной степени выраженности и заключались в количественных и качественных изменениях мышечных волокон, сосудов и компонентов соединительной ткани. Увеличение количества сосудов, отек, лимфоцитарная инфильтрация их стенок и межклеточного вещества, дистрофия и атрофия мышечных волокон, разрастание соединительной ткани – основные патоморфологические изменения *m. levator ani* у женщин с пролапсом гениталий. В работе Строни Р. с соавторами (2010) было проведено морфологическое исследование фрагментов стенки влагалища, лобково-шеечной тазовой фасции, крестцово-маточных и круглых связок и парауретральной ткани у женщин с пролапсом гениталий и стрессовой инконтиненцией [77]. При исследовании биоптата парауретральной ткани были выявлены признаки дистрофических изменений миоцитов, умеренный отек и очаговый эластолиз соединительной ткани. Анализ морфологических изменений парауретральной ткани выявил фиброзные изменения перимизия и тотальные фиброзные изменения парауретральной зоны. Исследователи показали, что в строении круглых связок матки имелись обширные участки склероза, который переходил в гиалиноз, вакуольную дистрофию или завершался жировым перерождением. При гистологическом исследовании фрагментов ткани влагалища выявлен выраженный процесс в виде баллонной дистрофии утолщенной слизистой оболочки влагалища, десквамации эпителия с оголением базальной мембраны, истончение эпителиального пласта слизистой вследствие десквамации. Соединительнотканые и мышечные компоненты стенки влагалища значительно деградировали, подвергались гидратации и теряли плотность, наблюдалась гипертрофия и атрофия, а также трансформация неороговевающего эпителия в ороговевающий.

Х. Люо с соавторами (2008) при исследовании содержания коллагена и изменений в маточнокрестцовых и кардинальных связках у женщин с пролапсом гениталий в постменопаузе выявили сокращение коллагена I и III типа в тазовых тканях, атрофические и дегенеративные изменения коллагеновых волокон,

которые могут служить основой для структурных патологических изменений в тазовом дне [146].

Оразов М.Р. с коллективом авторов (2018) в своей работе продемонстрировали, что у пациенток с несостоятельностью тазового дна наблюдаются стойкие морфологические изменения в структурах передней и задней стенок влагалища с характерной дезорганизацией архитектоники мышечной оболочки. Были отмечены ключевые особенностями гистобиохимической картины стенки влагалища при несостоятельности тазового дна: неравномерные границы эпителия с рыхлым, отечным внеклеточным матриксом, содержащим большое количество фибробластов и тучных клеток; множество полнокровных сосудов и соответствующее этому увеличение экспрессии гена фактора роста тромбоцитов; нарушение архитектоники гладкомышечных клеток, их дезорганизация, разобщение, общее снижение абсолютного числа; незначительное количество эластических волокон вплоть до их отсутствия; умеренное увеличение по сравнению с нормой синтеза гликопротеина тенасцина X во внеклеточном матриксе [50,52].

R. Suzme с соавторами (2007) при исследовании изменений соединительной ткани у женщин с пролапсом тазовых органов и недержанием мочи в постменопаузе выявили, что полученные биохимические и морфологические данные (снижение содержания оксипролина, увеличение плотности коллагена) свидетельствуют о различных перестройках коллагеновых волокон в тазовых тканях пациенток [179].

Группой польских исследователей была проведена оценка морфологических изменений и стероидных рецепторов в матке у женщин в постменопаузе [182]. Анализ морфологических изменений в эндометрии и миометрии выявил наличие возрастных регрессивных изменений, таких как различные типы атрофии, фиброза и кальцификации, увеличивающиеся после наступления менопаузы. Ткани урогенитального тракта у женщин в постменопаузе претерпевает серьезные морфологические изменения, в основном атрофические поражения в эндометрии и миометрии, слизистой оболочки влагалища. Локализация и количество клеток,

демонстрирующие экспрессию стероидных рецепторов, зависит от временного интервала последней менструации. Таким образом, эпителиальная ткань отвечает на повреждение структурной перестройкой с изменением как количественного (гиперплазия, атрофия), так и качественного (дистрофия) состава.

Дефицит эстрогенов приводит к ишемическому поражению структур урогенитального тракта, что сказывается на снижении пролиферации вагинального эпителия, изменении коллагеновых и мышечных структур. Следствием этих процессов становятся вагинальная и цистоуретральная атрофия, а также ПГ, занимающий 3-е место в структуре показаний к оперативному лечению среди гинекологических патологий после доброкачественных опухолей и эндометриоза [12, 63,122,123, 186].

К настоящему времени известны более 300 способов хирургической коррекции данной патологии (в том числе с применением лапароскопической техники), что, с одной стороны, свидетельствует об актуальности проблемы, а с другой - о недостаточной эффективности хирургических методик и высокой частоте рецидивов заболевания [110,4]. Наиболее эффективным методом лечения ПГ в постменопаузе является хирургическая коррекция с использованием сетчатых протезов, обладающая низким риском развития рецидива заболевания и осложнений. Именно III- IV стадия по POP-Q ПТО требует установки сетчатого протеза [40, 58, 132, 133,137,167].

Основными критериями эффективности оперативного лечения ПГ у женщин в постменопаузе следует считать: отсутствие клинических признаков рецидива пролапса; уменьшение стадии ПГ и анатомического дефекта при гинекологическом исследовании; удовлетворенность больной результатами лечения [64]. Значительное увеличение возрастной категории больных, высокая частота рецидивов, отсутствие данных о механизмах развития имплантат-ассоциированных осложнений, недостаточная эффективность методов лечения, неудовлетворенность качеством жизни пациенток после проведенного оперативного лечения обуславливают актуальность проблемы.

Поиск оптимальных профилактических методик возникновения имплантат-ассоциированных осложнений у лиц пожилого возраста с пролапсом гениталий III-IV стадии POP-Q является предметом продолжающихся исследований.

1.2. Имплантат-ассоциированные осложнения, патогенетические механизмы развития, методы профилактики

Для систематизации сведений о различии синтетических материалов, используемых в хирургии тазового дна, существует классификация сетчатых имплантатов в зависимости от состава и размер пор, предложенная в 1997 году Amid P.K. Выделяют 4 типа сетчатых эндопротезов.

Тип I: синтетическая сетка содержит только макропоры размером более 75 μ . Размер ячейки сетки оптимален для инфильтрации макрофагами, фибробластами, прорастания кровеносными сосудами и коллагеновыми волокнами, в тоже время проницаем для бактерий. Использование монофиламентной нити значительно снижает фитильные свойства протеза и, соответственно, риск инфекционных осложнений.

Тип II: синтетическая сетка содержит микропоры менее 10 μ . Такой протез не проницаем как для макрофагов и фибробластов, так и для бактерий, что замедляет формирование собственного коллагена, повышает риск развития инфекционных осложнений.

Тип III: синтетическая сетка из мультифиламентной нити с макро- или микропорами. Главным недостатком таких протезов является высокая фитильная способность материала, что значительно повышает риск развития инфекционных осложнений.

Тип IV: синтетическая сетка с субмикронным размером пор (менее 1 μ). Эти материалы применяются с материалами первого типа с целью замещения брюшины при имплантации сетки в брюшную полость.

В настоящее время современный сетчатый имплантат должен отвечать следующим требованиям: быть устойчивым к инфекции (монофиламентные

материалы); обладать возможностью прорасти окружающими тканями (размер поры более 75 μ); иметь свойство гистологической инертности (качество и минимальное количество материала ограничивают фиброз); иметь способность сохранять мягкость и эластичность (положительно влияет на качество сексуальной жизни); протез не должен сжиматься в процессе заживления (съезживание может быть минимизировано путем уменьшения воспалительной реакции при использовании инертного макропористого материала).

Текущие литературные данные свидетельствуют о том, что использование синтетических имплантатов во влагалищной хирургии имеет не только положительные результаты, но и связано с появлением новых видов осложнений [2, 54, 94,95, 137,183]. Многие хирурги, занимающиеся проблемой тазового дна, описывают различный процент осложнений, связанных с использованием синтетических материалов от 5 до 35% случаев [127, 150, 152,187]. К самым специфичным имплантат-ассоциированными осложнениями относятся эрозии слизистой оболочки влагалища в области имплантации синтетической сетки и сморщивание протеза, сопровождающееся ощущением инородного тела во влагалище [74,92]. Такое осложнение как синехии влагалища, которые являются следствием неполного заживления слизистой с формированием гипертрофического рубца также описаны в ряде работ как позднее послеоперационное осложнение, ассоциированное с использованием сетчатого имплантата [9].

Средняя частота эрозий слизистой оболочки влагалища после реконструкций тазового дна сетчатым имплантатом влагалищным доступом составляет, по данным разных авторов, 7,6–10,6% [57]. В ряде случаев рубцовые изменения влагалища и протрузия протеза приводят к стойкому, значительному снижению качества жизни в связи с болью, дискомфортом и диспареунией [8]. В некоторых случаях локальное иссечение участка имплантата в месте эрозии слизистой оболочки влагалища будет единственным методом лечения.

В 2010 г. Международная ассоциация урогинекологов (International Urogynecological Assotiation — IUGA) и Международное общество по лечению

недержания мочи (International Continence Society — ICS) опубликовали совместную работу, в которой даны основные положения по терминологии и классификации осложнений, непосредственно связанных с установкой сетчатых протезов в хирургии тазового дна у женщин, так называемых имплантат-ассоциированных осложнений (таблица 1) [129]. Основными из них являются эрозия слизистой оболочки влагалища в месте установки сетчатого протеза, инфекционные осложнения, имплантат-ассоциированная ретракция, диспареуния, хроническая тазовая боль [89, 159].

Согласно современной классификации имплантат-ассоциированных осложнений по категории, времени и месту возникновения - CTS (ICS/IUGA, 2010), все осложнения, связанные с использованием сетчатых имплантатов, делятся на локальные, связанные с окружающими органами, и системные, а именно с поражением только влагалища (без повреждения слизистой оболочки) (1), не более 1 см повреждения слизистой оболочки (2), более 1 см нарушения целостности слизистой оболочки влагалища (3), мочевых путей (4), кишечника/прямой кишки (5), кожных покровов/опорно-двигательного аппарата (6), всех органов и систем (7).

Категории (С – Category) включают бессимптомное поражение (А), симптоматическое поражение (В), инфекционное поражение (С), абсцедирование (D). По времени (Т – Time) возникновения осложнения делятся на интраоперационные до 48 ч (1), от 48 ч до 2 месяцев (2), от 2 месяцев до 1 года (3), более 1 года (4). В соответствии с локализацией (S – Site) различают осложнения в области шва во влагалище (1), вне области шва во влагалище (2), в месте проведения троакаров (за исключением интраабдоминального проведения) (3), в другой области кожных покровов/опорно-двигательного аппарата (4), внутрибрюшинные (5).

Таблица 1 - Классификация имплантат- ассоциированных осложнений, CTS (ICS/IUGA, 2010)

Категория С – Category				
Общее описание	А (бессимптомное)	В (симптоматическое)	С (инфекционное)	Д (абсцесс)
1. Поражение влагалища без нарушения слизистой оболочки (пальпация деформированного протеза)	1А: патология протеза/лоскута, Обнаруженная во время исследования	1В: симптоматическая, в том числе дискомфорт/ боль; диспареуния (в том числе у партнера); кровотечение	1С: инфекция (подозреваемая/ выявленная)	1D= абсцесс
2. Эрозия не более 1 см	2А: бессимптомная	2В: симптоматическая	2С: инфекция	2D= абсцесс
3. Эрозия более 1 см	3А: бессимптомная 1–3А в случае отсутствия болевого синдрома вследствие установки протеза/лоскута	3В: симптоматическая; 1–3В в случае наличия болевого синдрома вследствие установки протеза/ лоскута	3С: инфекция; 1–3С в случае наличия болевого синдрома вследствие установки протеза/лоскута	3D= абсцесс
4. Поражение мочевых путей (пенетрация или перфорация с формированием мочевого свища и/или камней)	4А: малый интраоперационный дефект, в том числе перфорация мочевого пузыря	4В: поражение других отделов мочевых путей или задержка мочи	4С: поражение верхних мочевых путей, в том числе мочеточника	4D= абсцесс
5. Поражение толстой или прямой кишки (перфорация с формированием кишечного свища)	5А: малый интраоперационный дефект (прямой/ толстой кишки)	5В: повреждение прямой кишки	5С: поражение тонкой или толстой кишки	5D= абсцесс

6. Поражение кожных покровов/ опорно-двигательного аппарата (осложнения, включающие развитие болевого синдрома или формирование патологических полостей/ соустьев)	6A: бессимптомный патологический процесс во время обследования	6B: симптоматическое, в том числе выделения, боль или припухлость	6C: инфекция, в том числе формирование патологических полостей	6D=абсцесс
7. Системное поражение (формирование гематомы или системный процесс)	7A: осложнение, связанное с кровотечением, включая формирование гематомы	7B: необходимость пребывания в условиях реанимации	7C: летальный исход*	
Время T – Time				
интраоперационно до 48 ч	T2 48 ч – 2 месяца	T3 2–12 месяцев	T4 более 12 месяцев	
Локализация S – Site				
в области шва во влагалище	S2 вне области шва во влагалище	S3 в месте проведения троакаров (за исключением интраабдоминального проведения)	S4 в другой области кожных покровов/ опорно-двигательного аппарата	S5 внутрибрюшинно
Боль				
Отсутствие боли	Возникающая во время осмотра	Возникающая во время полового акта	Возникающая во время физической активности	Спонтанная боль

Вся информация закодирована кодом CTS, что позволяет вести унифицированный регистр данных осложнений и облегчает выполнение анализа их возникновения в будущем.

Группой французских урогинекологов из French College of Obstetrics and Gynecology в 2012 г. были разработаны рекомендации по профилактике осложнений при выполнении влагалищных реконструктивных операций с использованием сетчатых протезов, согласно которым [110]:

- антибиотикопрофилактика рекомендована независимо от доступа хирургического вмешательства, если сетчатый имплантат устанавливается влагалищным доступом;
- следует использовать макропористый монофиламентный материал;
- допускается выполнение гистерэктомии с установкой не рассасывающейся синтетической сетки влагалищным доступом;
- рекомендовано минимизировать объем операции при кольпэктомии.

Неудачи хирургического лечения во многом обусловлены недостаточной регенерацией тканей, связанной в свою очередь с теми же факторами, которые привели к пролапсу тазовых органов. В основе ПГ лежат изменения в соединительнотканых и мышечных компонентах тазового дна [33]. Именно наличие генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) у женщин с пролапсом гениталий тяжелой степени ухудшает прогноз послеоперационного течения по двум причинам. Во-первых, высока вероятность инфекционных осложнений. Во-вторых, симптомы ГУМС свидетельствуют о возможной вялой регенеративной способности тканей. Известно, что при наступлении менопаузы у женщин в связи с гипоэстрогенией физиологически происходит замедление скорости обновления коллагена и структурные изменения – образование большого количества сшивок между его волокнами [135,155,166]. Морфологические изменения структур тазового комплекса у женщин в постменопаузальном периоде отражают процесс дисрегуляции на системном уровне и характеризуются: дистрофией гладко-мышечных клеток; набуханием коллагеновых волокон, потерей ими упругих свойств; утолщением и

разрыхлением базальной мембраны; редукцией коллагеновой сети, что свидетельствует об их функциональной неполноценности и может являться причиной неудовлетворительных результатов заживления слизистой оболочки влагалища в месте установки синтетического имплантата [134,138,173] .

Одним из самых распространённых имплантат- ассоциированных осложнений является эрозия слизистой оболочки влагалища, именно это осложнение носит выраженный клинический характер – боли, дискомфорт во влагалище, кровомазание, дисареуния [129]. Неудовлетворенность как хирургов, так и пациентов исходами оперативного лечения служит поводом для исследований, посвященных анализу факторов риска и поиску методов профилактики имплантат-ассоциированных осложнений.

Беженарь В.Ф. с соавторами (2018), в своей работе по изучению гистологических и иммуногистохимических особенностей эрозий стенки влагалища, возникших после выполнения корригирующих пролапс гинекологических операций с использованием синтетических имплантатов, отмечает, что в 100% случаев у женщин с эрозией слизистой оболочки влагалища выявлены морфологические признаки хронического воспалительного процесса (лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация) в сочетании с экссудативным воспалением [10]. При этом слабая степень была выявлена в 37,5% случаях, средняя степень воспалительных изменений выявлена в 12,5% случаях. Следует подчеркнуть, что тяжелый воспалительный процесс, вплоть до отека тканей, был выявлен в 50,8% случаях. С одной стороны, воспалительные изменения выглядят естественными в связи с наличием отторгающегося инородного субстрата в тканях, с другой стороны, авторами были выявлены полярные проявления васкуляризации ткани. В группе пациенток без оперативного лечения васкуляризация была в основном умеренной, в то время как в группе женщин с эрозиями слизистой оболочки влагалища преобладала либо слабо, либо интенсивно выраженная васкуляризация. Исследователи предполагают, что это может быть связано с гетерогенностью механизма отторжения имплантата.

Процессы, происходящие в тканях при формировании эрозий слизистой оболочки стенки влагалища после установки синтетических имплантатов, по степени выраженности воспаления, васкуляризации и гормонального дисбаланса выражено отличаются от процессов, происходящих в тканях у пациенток без оперативного лечения. В тоже время сами эти процессы с высокой долей вероятности указывают на наличие двух различных патогенетических механизмов формирования эрозий стенки влагалища. В одних случаях эрозия влагалища формируется на фоне значительного воспаления, повышенной васкуляризации и выраженного гормонального дисбаланса; в других — наоборот, при минимальных признаках воспаления, пониженной васкуляризации и гормональном статусе, подобном такому, как в группе жизни с пролапсом гениталий без оперативного лечения.

В 2002 году управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило первый сетчатый имплантат для реконструкции ПГ на основании существенного сходства с сетками для лечения грыж. Далее в 2016 году имплантируемые трансвагинальные сетки были признаны Администрацией по контролю за продуктами и лекарствами США медицинскими изделиями высокого риска (класс III).

В марте 2016 году на Международном европейском конгрессе в Мюнхене, были четко определены показания к использованию синтетических эндопротезов: это III-IV стадия ПГ, апикальный пролапс, или рецидивирующая форма генитального пролапса с неэффективной коррекцией собственными тканями в анамнезе [145]. Тогда же были установлены противопоказания к использованию синтетических эндопротезов, одно из них — это «бедный» атрофичный влагалищный эпителий. Принимая во внимание тот факт, что большая часть пациенток, страдающих опущением половых органов, — это женщины, репродуктивная система которых находится в стадии менопаузального перехода или постменопаузы, роль насыщения тканей влагалища гормонами перед

операцией в обеспечении благоприятного послеоперационного прогноза трудно переоценить.

В феврале 2019 года FDA представило данные 11 274 женщин, прооперированных по поводу пролапса передней стенки влагалища вагинальным доступом, среди которых у 3509 женщин была выявлена эрозия слизистой оболочки влагалища в области установки сетчатого имплантата [116]. При этом следует отметить, что в данное исследование были включены женщины со II стадией ПГ по классификации POP-Q. В связи с высоким процентом имплантат-ассоциированных осложнений, а также с тем что компании, производимые сетчатые имплантаты не смогли продемонстрировать достаточную безопасность и эффективность имплантируемых изделий был рассмотрен вопрос о прекращении производства данных изделий. Далее в апреле 2019 года FDA обязало производителей имплантируемых трансвагинальных сеток немедленно прекратить их продажу на рынке США, именно тех сетчатых имплантатов, которые используются при коррекции переднего компартмента [117].

В Российской Федерации, оперативное лечение с использованием сетчатых имплантатов выполняется в рамках оказания высокоспециализированной медицинской помощи. На наш взгляд, хирургическое лечение ПГ вагинальным доступом с использованием сетчатых имплантатов имеет свою определённую нишу в хирургии ПГ. Женщины в постменопаузе с ПГ III-IV стадии по классификации POP-Q, имеющие отягощенный соматический анамнез, рецидивирующие формы ПГ, неэффективное лечение нативными тканями – женщины которым показано хирургическое лечение ПГ с использованием сетчатого протеза вагинальным доступом.

1.3. Роль дефицита гормонов, дисбиоза влагалища, нарушения баланса цитокинов в развитии послеоперационных имплантат-ассоциированных осложнений у женщин с хирургической коррекцией пролапса гениталий влагалищным доступом

Известно, что в яичниках женщин репродуктивного возраста секретируются все три вида эстрогенных гормонов – 17 β -эстрадиол, эстрон и эстриол. Несмотря на определенное структурное сходство, степень выраженности их сродства к специфическим рецепторным белкам в органах-мишенях различна, так же как и реализация центральных и периферических эффектов в организме женщины. Наибольшей биологической активностью в организме женщины обладает 17 β -эстрадиол. Снижение его секреции в яичниках начинается примерно за пять лет до прекращения менструаций и вскоре после менопаузы достигает нулевых значений. Основным эстрогенным гормоном, циркулирующим в периферическом кровотоке в постменопаузе, является эстрон. Окончание репродуктивного периода связано со значительным снижением и затем прекращением функции яичников. В результате женский организм в течение ряда лет функционирует в состоянии постоянно меняющегося эндокринного статуса, заканчивающегося переходом к новому гормональному гомеостазу, который резко отличается от такового в фертильном возрасте. Этот переход характеризуется дефицитом эстрогенов и прогестерона с относительным преобладанием андрогенов.

Как известно, эстрогены продуцируются не только в яичниках, но и в надпочечниках, в печени, в жировой ткани. Биосинтез эстрадиола и эстрона осуществляется путем ароматизации андрогенов (преимущественно андростендиона, но также и тестостерона) в яичниках и надпочечниках. Среди эстрогенов эстрадиол является более активным (в три раза) по сравнению с эстроном. Оба гормона в печени могут превращаться в эстриол, здесь же происходит также конъюгация эстрогенных гормонов за счет воздействия на них ферментов. В процессе конъюгации к гормонам присоединяются глюкуронидная и сульфатная группы, они становятся водорастворимыми, не способными связываться с транспортными белками, легко выделяются с желчью (калом) и

мочой. Половые стероиды, включая эстрогены, являются достаточно мелкими молекулами, что облегчает их внедрение в клетки-мишени и связывание там (по правилу «ключ и замок») с соответствующими рецепторами – макромолекулярными белками, содержащимися в ядрах клеток. Несмотря на то, что эстрадиол является наиболее потенциальным эстрогеном, в организме он достаточно быстро метаболизируется в эстрон. Ограничение биосинтеза эстрадиола в перименопаузе и в постменопаузе одновременно с его конверсией в эстрон и продолжающимся внегонадным биосинтезом эстрона (5–20 мкг/сут) способствует преобладанию эстрона. Но в то же время при захвате эстрона клеткой он подвергается конверсии в эстрадиол, воздействуя на клетку в виде эстрадиола. А существенным местом биосинтеза эстрона является жировая ткань, поэтому у женщин с избыточным отложением жира уровень эстрогенов выше.

Данные литературы убедительно свидетельствуют о важной роли уровня эстрогенов в процессах регенерации, в том числе слизистой оболочки влагалища [23, 56, 75, 89]. Эстрогеновое влияние на организм женщины реализуется через эстрогеновые рецепторы α и β , которые в различных органах имеют неодинаковое представительство [71]. Выделяют два типа эстрогеновых рецепторов – ER- α и ER- β , и 2 изоформы рецепторов к прогестерону – PR-A и PR-B. Классические геномные механизмы действия гормонов включают активацию специфических ядерных рецепторов, между тем более быстрые биологические эффекты проводятся через мембраносвязанные рецепторы, включая рецепторы, связанные с G-протеином [130].

Влагалище, уретра, мочевого пузыря, а также мышцы тазового дна и связочный аппарат малого таза содержит обе изоформы указанных рецепторов. В 2008 году с помощью иммунологических и иммуноцитохимических методов во всех структурах урогенитального тракта выявлена локализация α - и β -эстрогеновых рецепторов (ER α , ER β), прогестероновых рецепторов (A и B) [121]. Установлено, что рецепторы к половым гормонам располагаются в базальных и парабазальных клетках вагинального эпителия, гладкомышечных клетках сосудов, нижней трети влагалища, коже и поперечно-полосатых мышцах

промежности, уретелии, эндотелии сосудов влагалища, стенки мочевого пузыря и уретры [5]. Raghunandan С. с соавторами опубликованы результаты исследования, значительно расширяющие наше представление о рецепции урогенитального тракта: в биоптатах влагалищной стенки выделена большая группа стероидных ядерных рецепторов эстроген-связанных рецепторов ERR, включающих три изоформы (ERR α , ERR β , ERR γ). Авторами показано, что содержание ER α существенно не отличается у пациенток в пре- и постменопаузе в отличие от ER β , уровень которых снижается в постменопаузе [170].

Выдвинуто предположение о коэкспрессии ER α и ERR α в эпителии влагалища, а также в тканях, чувствительных к эстрогенам [5]. Установлено, что у женщин в постменопаузе снижается уровень м-РНК ER β , ERR α и ERR γ в биоптатах влагалищной стенки, что может объяснить клинический эффект изофлавонов и натуральных компонентов заместительной гормонотерапии при развитии вагинальной атрофии [189]. Присутствие рецепторов эстрогенов в области автономных и сенсорных нейронов влагалища и вульвы объясняет положительный эффект терапии эстрогенами. Показано, что в отличие от плотности андрогеновых рецепторов, плотность рецепторов к эстрогенам снижается по направлению от влагалища к коже наружных половых органов. Прогестероновые рецепторы (ПР) функционируют как активаторы транскрипции прогестерон-стимулируемых генов в ответ на прогестерон. ПР типа А играют минимальную роль и могут ингибировать активность ПР типа В. В разных клетках одного органа могут быть представлены разные изоформы ПР.

В результате изменения уровня половых стероидов, а затем рецепции к ним происходят изменения клеточного состава- исчезновение поверхностных и промежуточных клеток многослойного плоского эпителия. На фоне возрастного дефицита эстрогенов меняются вся структура и качество слизистых оболочек влагалища: уплощаются сосочки слизистой оболочки, она становится гладкой и тонкой, почти исчезает ее складчатость, происходят прогрессирующее сокращение микроциркуляторного русла, гиалинизация коллагеновых и

фрагментация эластических волокон, развивается умеренно выраженный склероз соединительной ткани, что провоцирует потерю эластичности тканей влагалища [100]. В пре- и постменопаузе на фоне атрофических изменений эпителия влагалища толщина эпителия сводится к минимуму – с 20 клеток до 4–5, исчезают клетки поверхностного и промежуточного слоя, сохраняется лишь тонкий слой базальных и парабазальных клеток, бедных гликогеном. На таком фоне слизистая оболочка влагалища и вульвы легко травмируется при минимальном механическом воздействии, даже появляются участки, полностью лишённые эпителия, – с мелкими эрозиями. Кроме того, недостаток эстрогенов провоцирует неоправданно чрезмерное, но неэффективное воспаление на фоне замедления повторной эпителизации. Эти процессы непосредственно отражаются на качестве заживления шва на слизистой оболочке влагалища, приводя к формированию участков неполной эпителизации, и, как следствие, появлению таких имплантат-ассоциированных осложнений, как эрозия слизистой оболочки влагалища и протрузия сетчатого имплантата.

У женщин во время старения репродуктивной системы по мере снижения эстрогеновой насыщенности прогрессивно усугубляется атрофия влагалищного эпителия, в результате возникает дефицит лактобактерий, который приводит к изменению pH среды [62, 101,164]. Ощелачивание влагалищного содержимого и недостаточность лактобациллярного пула повышают вероятность воспалительных заболеваний половых путей и мочевыводящей системы преимущественно с восходящим инфицированием.

Известно, что в постменопаузальном возрасте на фоне гипоэстрогении снижается количество лакто- и бифидобактерий во влагалище, pH вагинальной среды приобретает нейтральные значения, а состав микрофлоры становится скудным с доминированием облигатно-анаэробных бактерий [32, 60, 119, 142, 171]. Возможно, именно такие особенности бактериологического статуса вагинального эпителия операционной зоны могут являться причиной

инфекционно-воспалительных осложнений после оперативного лечения ПГ с применением сетчатого эндопротеза.

В условиях дефицита половых гормонов происходит нарушение пролиферации эпителия влагалища и мочеиспускательного канала, уменьшение синтеза гликогена, изменение характера влагалищного секрета (исчезновение *Lactobacillus*, повышение pH), возможное присоединение вторичной инфекции. Рядом авторов было доказано, что у женщин в постменопаузе с пролапсом гениталий микрофлора влагалища характеризуется отсутствием основного симбионта – лактобацилл, которые являются доминирующим представителем изучаемого биотопа у женщин репродуктивного возраста [13, 28, 44, 97, 125]. Hummelen R. с соавторами установили, что у здоровых женщин в постменопаузе в кластере лактобацилл преобладают *L.iners* и *L.crispatus* [131]. ПГ усугубляет уже имеющийся дисбиоз на фоне атрофии слизистой оболочки и дефекта эстрогенов на фоне постменопаузы. При бактериологическом исследовании влагалища среди факультативно-анаэробных бактерий достаточно высокий удельный вес занимают коринебактерий и коагулазоотрицательные стафилококки (около 70%) [43]. Неклостридиальные анаэробные бактерии, выделенные из влагалища, являются нормальными симбионтами данного биотопа. Однако при нарушении эволюционно сложившегося баланса они могут выступать потенциальными патогенами и, в частности, вызывать послеоперационные осложнения, т. к. обладают полным арсеналом различных факторов патогенности.

В 2019 году в своем исследовании Боровлева О. А. с соавт. определили состав и выявили особенности микробиоты влагалища у женщин постменопаузального возраста с пролапсом гениталий [13]. У пациенток постменопаузального возраста с пролапсом гениталий в сравнении со здоровыми женщинами более выражены дисбиотические изменения микробиоты влагалища, что обусловлено влиянием половой щели, дистопией половых органов, нарушением кровообращения. У 10% женщин постменопаузального возраста без ПГ во влагалище регистрируют лактобациллы. Среди аэробных бактерий доминируют коагулазоотрицательные стафилококки, среди неклостридиально-анаэробных

бактерий — *Eubacterium spp.* и *Peptostreptococcus spp.* В микробиоте влагалища у женщин постменопаузального возраста с пролапсом гениталий имеют место более выраженные дисбиотические сдвиги, характеризующиеся повышением частоты обнаружения коагулазоотрицательных стафилококков, *Corynebacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.* и снижением - некоторых таксонов анаэробных микроорганизмов (*Propionibacterium spp.* и *Bacteroides spp.*) [14]. Иммунологические аспекты вагинальной экологии у женщин представляют особый интерес как отечественных, так и зарубежных исследователей. Состояние воспаления слизистой оболочки влагалища, сопутствующая атрофия вагинального эпителия являются неблагоприятным фоном для проведения оперативного лечения по двум причинам: во-первых, высока вероятность инфекционных осложнений, а во-вторых, возможная вялая регенеративная способность тканей сможет повлиять на исходы оперативного лечения женщин с пролапсом гениталий. Одним из ключевых моментов для улучшения регенерации является снижение уровня факторов воспаления, которые, как правило, в отдаленном послеоперационном периоде приводят к деформации сетчатого протеза.

Местный иммунитет во влагалище имеет схожий состав с системным иммунитетом, который в первую очередь включает гуморальный и клеточный иммунитеты. Именно к гуморальному иммунитету относится секреторный иммуноглобулин класса А (sIgA), который синтезируется плазмочитами субэпителиального слоя влагалища. Значительная часть антител влагалищной жидкости попадает из кровеносной системы, остальные (до 55% секреторного иммуноглобулина А) вырабатываются собственными иммунокомпетентными клетками. Как известно, антитела могут прямо препятствовать прикреплению бактерий или вирусов к слизистым поверхностям. Секреторная система иммуноглобулина класса А влияет на процессы адсорбции и адгезии микробных клеток к эпителию слизистой оболочки влагалища, чем противодействует проникновению патогенных микроорганизмов в ткани. Вместе с тем, антитела активируют каскад комплемента (с целью уничтожения чувствительных

микроорганизмов) и усиливают поглощение или уничтожение патогенных микроорганизмов фагоцитарными клетками. По данным О.А. Вороновой, около половины пациенток с воспалительными заболеваниями влагалища имели нарушения местного иммунитета в виде снижения уровня секреторного иммуноглобулина А [16]. Согласно исследованиям Е.Ф. Киры, для бактериального вагиноза характерны уменьшение концентрации иммуноглобулинов А и G и секреторного иммуноглобулина А [35].

Концентрация sIgA является показателем физиологического состояния организма и определяет степень отклонения естественной резистентности организма от индивидуальной физиологической нормы. Реагирование системы локального иммунитета на инфицирование организма патогенными микроорганизмами и на вызываемые ими воспалительные реакции фиксировалось многими исследователями [19, 176].

В настоящее время известно, что локальная иммунная система влагалища поддерживает определенный уровень про- и противовоспалительных цитокинов для контроля за микробиотой [54, 61, 113]. Дисбиотические нарушения, в том числе, связанные с оперативным вмешательством, вызывают выраженное изменение экспрессионного профиля широкого спектра генов иммунной системы, отражающее перестройку иммунной системы в ответ на микробную и травматическую стимуляцию [44, 56]. Кроме того, противoinфекционная резистентность влагалищного биотопа связана со степенью иммунной дисфункции, в основном определяемой факторами местного иммунитета.

Наибольший интерес представляют гены интерлейкинов (ИЛ), их рецепторов и антагонистов. Яркой иллюстрацией взаимосвязи полиморфизма генов иммунной системы и особенностью микрофлоры влагалища может служить семейство ИЛ-1, включающее в себя два гомологичных белка – ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , которые являются провоспалительными, и ИЛ-1RA (рецепторный антагонист), молекула которого обладает противовоспалительным действием за счет конкурентного связывания биологически активной молекулы. Эти белки кодируются генами ИЛ-1a, ИЛ-1b и ИЛ-1RN соответственно. Равновесие между

экспрессией и ингибированием синтеза ИЛ-1 определяет развитие, регуляцию и исход воспалительного процесса, что имеет особую значимость у пациенток с пролапсом гениталий, требующим дальнейшей хирургической коррекции. ИЛ-1α главным образом является медиатором местных защитных реакций, в окружающую среду экспрессируется в незначительном количестве, в основном представлен мембранной формой.

Биологические эффекты ИЛ-1b реализуются после связывания со специфическим мембранным рецептором ИЛ-1RI. ИЛ-1b является преобладающей формой ИЛ-1. ИЛ-1b – многофункциональный цитокин с широким спектром действия, играющий ключевую роль в развитии и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета. Он одним из первых включается в ответную защитную реакцию организма при действии патогенных факторов. Синтезируется и выделяется преимущественно макрофагами и моноцитами, в меньшей степени – лимфоцитами и фибробластами. Клетками-мишенями этого цитокина являются иммунокомпетентные, эндотелиальные, эпителиальные клетки, фибробласты и др. Он стимулирует и регулирует воспалительные и иммунные процессы, активировывает нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, повышает фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность, стимулирует продукцию адренокортикотропного гормона и высвобождение ИЛ-2. Действуя как местный индикатор воспаления, ИЛ-1 способствует выбросу гистамина, плазминогена, эйкозаноидов и свободных радикалов клетками воспалительного инфильтрата. Экспрессия интерлейкинов определяет цитокиновый профиль влагалища у женщин с пролапсом гениталий на фоне атрофических изменений.

ПГ сопровождается локальными воспалительными реакциями, обусловленными Т-лимфоцитами. Специфический Т-клеточный ответ имеет место или в виде Т-хелперного ответа Th1 или Th2, зависящий от характера продуцируемых цитокинов или от активированной ветви иммунной системы [43,59]. В частности, S. Witkin, I. Linhares, P. Giraldo показали, что продукция

цитокинов обеспечивает определенный вклад в иммунный ответ [185]. При инфекциях стимулируется продукция ИЛ-12 и индуцируется Th1-ответ. Интерлейкин-1-иммунорегуляторный медиатор, выделяемый при воспалительных реакциях, тканевых поражениях и инфекциях (провоспалительный цитокин). ИЛ-1 играет важную роль в активации Т-клеток при их взаимодействии с антигеном. Известны 2 типа ИЛ-1(IL): IL-1 α и IL-1 β , продукты двух различных генных локусов, расположенных на хромосоме 2 человека. IL-1 α остается внутри клетки или может находиться в мембранной форме, в незначительном количестве появляется во внеклеточном пространстве. Роль мембранной формы IL-1 α — передача активирующих сигналов от макрофага Т-лимфоцитам и другим клеткам при межклеточном контакте. IL-1 α — основной медиатор короткодистантного действия. IL-1 β в отличие от IL-1 α активно секретируется клетками, действуя как системно, так и локально.

1.4. Современные взгляды на выбор предоперационной подготовки у пациенток с пролапсом гениталий

Выбор рациональной предоперационной подготовки, тактики послеоперационного ведения, направленных на снижение количества осложнений — неотъемлемые составляющие любой хирургической специальности. Предупреждение возникновения и уменьшение частоты нежелательных последствий оперативных вмешательств, в первую очередь, лежит через анализ причин, понимание механизма их развития и разработку профилактических мероприятий. Поэтому необходимо хорошо представлять себе возможный спектр специфических осложнений хирургии, ассоциированных с применением сетчатых имплантатов.

Неудачи хирургического лечения во многом обусловлены недостаточной регенерацией тканей, связанной, в свою очередь, с теми же факторами, которые привели к пролапсу тазовых органов.

Как подчёркивает большинство исследователей, эффективность операции, профилактики рецидивов заболевания и возможных осложнений во многом определяется качеством предоперационной подготовки [3, 45, 51].

В настоящее время можно выделить несколько способов предоперационной подготовки вагинального эпителия у женщин перед предстоящим хирургическим лечением ПГ влагалищным доступом. Это локальное использование эстриол – содержащих препаратов, местная терапия гормонами (эстриол и прогестерон) в сочетании с лактобактериями, применение ультразвукового кавитационного орошения влагалища, лазеротерапия, а также биоревитализация слизистой оболочки влагалища на основе гиалуроновой кислоты.

Поскольку большая часть пациенток, страдающих опущением половых органов, – это женщины менопаузального и постменопаузального возраста, роль эстрогенизации тканей влагалища в обеспечении благоприятного послеоперационного прогноза трудно переоценить. Урогенитальные расстройства у женщин в пери- и постменопаузе, обусловленные атрофическими и дистрофическими процессами в эстрогензависимых тканях нижней трети мочевого тракта – мочевом пузыре, уретре, влагалище, связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна должны быть нивелированы до проведения оперативного лечения.

Одной из главных причин урогенитальных расстройств является гипоэстрогения. Эстрогенный дефицит приводит к торможению пролиферативных процессов во влагалище, вследствие чего значительно уменьшается число эпителиальных слоев его слизистой оболочки. Одновременно сокращается число и замедляется скорость созревания поверхностных эпителиальных клеток – главных поставщиков гликогена. Снижение концентрации гликогена, который представляет собой питание для лактобактерий, ведет к частичному или полному их исчезновению из влагалищного биотопа и изменению нормальной кислой среды влагалища на щелочную [28]. Высокий pH создает благоприятные условия для развития *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus*, *Clostridium sordellii*,

Mycoplasma hominis и других условно-патогенных микроорганизмов, в малых количествах присутствующих во влагалище женщин [99]. Колонизация аэробной микрофлорой (кишечной палочкой, стрептококками и стафилококками, грибами рода *Candida*) часто сопровождается явлениями вагинита. В результате женщину начинают беспокоить такие симптомы, как сухость, жжение и неприятный запах, а при инфицировании мочевых путей присоединяются также дизурические жалобы. Именно поэтому пациенткам в постменопаузе с пролапсом гениталий, перед плановым оперативным лечением, необходимо восстановить функциональное состояние гормонозависимых тканей урогенитальной системы, а в ее нижних отделах – стимулировать механизмы естественной биологической защиты.

Результаты 19 рандомизированных исследований, включавших более 4 тыс. пациенток, показали эффективность локальной эстрогенотерапии в лечении вульвовагинальной атрофии как в режиме монотерапии, так и в комбинации с системной менопаузальной гормонотерапией и пессариями [18]. Из-за короткого времени воздействия на рецепторы эстриол не влияет на эндометрий матки и не вызывает пролиферации клеток, в этом отношении назначение препарата считается безопасным. Овестин (500 мг эстриола) назначают по 1 дозе (для профилактики возникновения местных нежелательных реакций стартовать лучше с крема) на ночь ежедневно в течение 2 недель, затем переходят на 1 дозу 2 раза в неделю в течение 2 недель.

Также в клинических исследованиях было продемонстрировано, что эстроген содержащие препараты усиливают пролиферативную активность влагалищного эпителия, что является необходимым для успешного заживления стенки влагалища в месте установки сетчатого имплантата [30, 69, 78].

В 2015 году немецкими учеными было выполнено исследование, по изучению изменения экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в задней стенке слизистой оболочки влагалища после использования местной гормональной терапии [115]. Кроме этого, была изучена экспрессия стероидных гормонов среди женщин без использования гормональной терапии в различном

репродуктивном возрасте. Было выявлено, что локальное использование эстрогенов приводит к увеличению экспрессии альфа-рецепторов эстрогенов и рецепторов прогестерона в слизистой оболочке влагалища у женщин в постменопаузе, однако экспрессия бета-эстроген рецепторов не изменяется [1, 182, 184]. Это объясняет тот факт, что пролиферация вагинальной ткани опосредуется альфа-рецепторами эстрогена и тем самым улучшает состояние оперативного лечения при генитальном пролапсе.

Именно поэтому предоперационная подготовка с использованием гормональной терапии позволяет по-новому взглянуть на возможности восстановления слизистой оболочки влагалища у женщин, которым предстоит хирургическая коррекция генитального пролапса. Действительно насыщение влагалищного эпителия эстрогенами обеспечивает достаточную регенерацию тканей, влияя на скорость обновления коллагена.

Другие авторы предлагают в процессе подготовки к влагалищным пластическим операциям и послеоперационного ведения больных постменопаузального возраста с опущением и выпадением внутренних половых органов, использование ультразвукового кавитационного орошения влагалища [22, 47, 48]. Необходимо отметить, что предоперационная санация влагалища и грыжевого мешка кавитированными растворами, а также лечение декубитальных язв с их помощью показала очень хорошие результаты – эпителизация трофических язв в 96,8% случаев, снижение частоты послеоперационных осложнений и улучшение процессов заживления раны [46]. Из множества эффектов низкочастотного ультразвука особого внимания заслуживает бактерицидный эффект, обусловленный не только механическим повреждением клеточной мембраны организмов непосредственно самими ультразвуковыми волнами, но и окислительным действием кислорода, который активизируется ультразвуком [23]. Флора во время проведения такой обработки частично погибает или меняет свои культуральные свойства [22, 48].

Имеются данные об использовании лазеротерапии, как индивидуальной предоперационной подготовки женщин, страдающих пролапсом гениталий.

Лазерным излучением длиной волны 632,8 нм облучали переднюю и заднюю стенки влагалища, шейку матки, что позволило улучшить показатели эффективности хирургического лечения больных пролапсом гениталий и сократить сроки лечения [45].

Группой бразильских ученых в 2017 году проведено рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование для оценки эффективности углекислотного CO₂ лазера в сравнении с локальным применением эстриола в лечении влагалищной атрофии у женщин в постменопаузе [109]. У 45 женщин была проведена оценка индекса вагинального здоровья и симптомов вульво-вагинальной атрофии до исследования, затем через 8 и 20 недель. Было установлено улучшение показателей уровня вагинального здоровья и уменьшение симптомов влагалищной атрофии в обеих группах.

Особого внимания заслуживает заживление послеоперационного шва стенки влагалища, которое происходит путем заполнения его грануляционной тканью с последующей эпителизацией раневой поверхности и образованием нового вагинального покрова. В случае воспаления процесс регенерации резко замедляется, происходит образование грубой рубцовой ткани и повышается риск развития поздних осложнений. Скорость процесса заживления во многом определяется интенсивностью образования гликозаминогликанов и, в частности, гиалуроновой кислоты, улучшающей местную микроциркуляцию и активирующей миграцию и пролиферацию клеток, которые участвуют в регенерации тканей [1]. Высокомолекулярная нативная гиалуроновая кислота в составе препарата-биоревитализатора после введения в ткани под действием фермента гиалуронидазы разрушается, с образованием олигосахаридов и низкомолекулярных фрагментов, которые обладают биологической активностью [41, 126]. Активные метаболиты, взаимодействуя с рецептором CD44, целенаправленно стимулируют фибробласты на синтез собственной гиалуроновой кислоты и коллагена. Местное применение гиалуроновой кислоты в качестве стимулятора регенерации тканей патогенетически обосновано, и уже есть

результаты ее успешного использования в дерматологии, офтальмологии, урологии [76].

Вышеуказанное подтверждает клиническую необходимость в усовершенствовании и патогенетическом обосновании дифференцированного подхода в подготовке к оперативному лечению и проведении реабилитационных мероприятий у женщин после коррекции ПГ с использованием сетчатых имплантатов. Именно составление индивидуальных программ предоперационной подготовки и послеоперационного периода позволит снизить риск возникновения послеоперационных осложнений, повторных хирургических вмешательств и повысить эффективность хирургической коррекции ПГ.

Резюме

Несмотря на достигнутые успехи, затрагивающие разработку различных методов лечения пролапса гениталий в последние десятилетия, актуальной остается проблема выбора лечебной тактики у пациенток с опущением и выпадением органов малого таза тяжелой степени в период постменопаузы. Большое количество вариантов оперативного лечения является следствием неудовлетворенности как пациентов, так и врачей результатами хирургических вмешательств. В связи с возникновением урогенитальных расстройств, возникающих на фоне дефицита половых гормонов, появлением атрофических и дистрофических процессов в эстрогенчувствительных структурах мочеполовой системы, высокой частотой распространенности генитоуринарного синдрома у пациенток с пролапсом гениталий в постменопаузе, проблема выбора предоперационной подготовки и лечебной тактики у пациенток постменопаузального возраста с пролапсом гениталий III-IV стадии по POP-Q контрверсионна и требует своего решения.

Анализ научных исследований диктует необходимость изучения влияния локальной предоперационной подготовки на результаты хирургического лечения влагалищным доступом и создания персонализированных рекомендаций по выбору наиболее подходящего метода лечения.

На сегодняшний день является актуальной тенденцией использование в хирургии пролапса гениталий сетчатых имплантатов. Хирургическое лечение связано всегда с определенными рисками, а применение синтетических эндопротезов добавляет риск специфических осложнений. Наличие измененных тканей влагалища при длительном дефиците как эстрогена, так и прогестерона, в сочетании с дисбиотическими изменениями флоры у женщин с тяжелой степенью опущения тазовых органов диктует необходимость в оценке состояния тканей в зоне предполагаемого хирургического вмешательства. При этом важно понимать, что хирургический метод устраняет не все проблемы, ведь именно симптомы вагинальной атрофии причиняют определенный дискомфорт и не позволяют женщине в дальнейшем вести полноценный образ жизни.

Все вышеизложенное говорит о потребности применения специальной предоперационной подготовки и продолжения локальной терапии в послеоперационном периоде у женщин с ПГ в постменопаузе. Четко не сформулированы механизмы патогенеза и противоречивы данные относительно имплантат-ассоциированных осложнений. Применение локальных форм половых гормонов в сочетании с лактобактериями привлекает внимание исследователей, в аспекте использования их в качестве подготовки к оперативному вмешательству у женщин с пролапсом гениталий. На первый план становится вопрос о влиянии предоперационной подготовки стенки влагалища на риски формирования эрозии слизистой оболочки влагалища после установки сетчатого имплантата. Малоизучены вопросы влияния применения локальных форм половых гормонов в сочетании с лактобактериями на этапе предоперационной подготовки на архитектуру влагалищной стенки, локальный иммунитет и состояние вагинальной микробиоты у женщин с пролапсом гениталий в постменопаузе.

Все эти аспекты требуют серьезного научного подхода и поиска оптимального решения в отношении выбора предоперационной подготовки у пациенток с пролапсом гениталий тяжелой степени в постменопаузе, с учетом формирования рисков возникновения имплантат-ассоциированных осложнений, с

целью создания алгоритма персонифицированного подхода к выбору лечебной тактики.

Материалы главы 1 опубликованы в следующих работах

1. Башмакова, Н.В. Дискуссионные вопросы предоперационной подготовки и ведения послеоперационного периода женщин с пролапсом гениталий (обзор литературы) / Н.В. Башмакова, А.А. Михельсон, М.В.Лазукина, О.А.Мелкозёрова, Д.В. Полянин // Лечение и профилактика. – 2018. –№ 2. – С.43-47.
2. Лукьянова, К.Д. Дисфункция тазового дна- старая проблема, требующая современных решений / К.Д. Лукьянова, А.А. Михельсон, О.А. Мелкозёрова, М.В. Лазукина// Лечение и профилактика. – 2020. –Т.10(№ 1). – С.66-73.
3. Михельсон А.А., Современный взгляд на хирургическое лечение генитального пролапса: учебное пособие / А.А. Михельсон, М.В. Лазукина, Д.В. Полянин, Г.Н. Чистякова, – Екатеринбург, 2019. – 87с. ISBN 978_5_89918_057_6.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы и дизайн исследования

В соответствии с поставленными задачами проведен анализ результатов клинического и лабораторного обследования 120 женщин, прошедших лечение пролапса гениталий с 2016 по 2019 г. в гинекологическом отделении ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (директор – д.м.н. Мальгина Г. Б.) Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. В соответствии с положениями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра, у всех женщин, до момента включения в исследование было получено информированное согласие на участие в исследовании и использование биологического материала в научных целях.

Микробиологическое исследование осуществлялись в научном отделении иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ НИИ ОММ МЗ РФ (зав. отделением д.м.н., профессор Чистякова Г.Н.).

Для решения поставленных задач проведено открытое проспективное рандомизированное контролируемое исследование с участием 120 женщин в постменопаузе с ПГ III, IV стадии по классификации POP-Q. Исследование проводилось в 2 этапа.

На 1 этапе проведено проспективное исследование женщин с имплантат-ассоциированными осложнениями, которым проведено повторное хирургическое лечение в связи с данными осложнениями (n=20). Сравнение изучаемых показателей проводили с группой женщин с ПГ III, IV стадии по POP без предшествующей подготовки к операции (n=30).

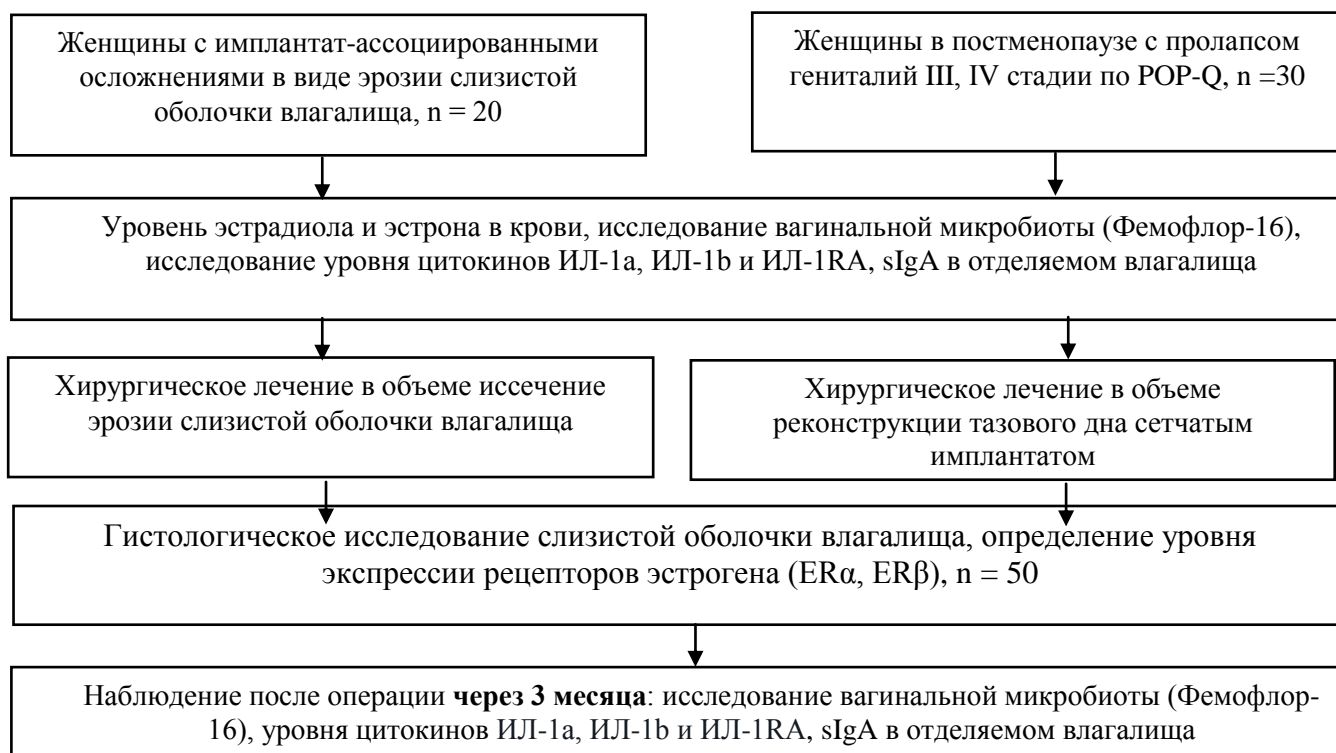


Рисунок 1 – Дизайн 1 этапа исследования

На 2 этапе все пациентки прошли хирургическое лечение с использованием сетчатого имплантата из биоинертных полипропиленовых и поливинилиденфторидных мономеров, имеющих макропористую структуру (размер пор до 2000 мкм, тип I по Amid). Пациентки на втором этапе исследования были рандомизированы методом конвертов на 3 группы (n=100).

Первая группа — это женщины, которым на предоперационном этапе проводили локальную терапию гормонами (эстриолом и прогестероном) в сочетании с лактобактериями (n=35). Вторая группа — это женщины, которым в качестве предоперационной подготовки применялась локальная монотерапия эстриолом (n=35). Третья группа (контрольная) — женщины без предшествующей подготовки к операции (n=30).

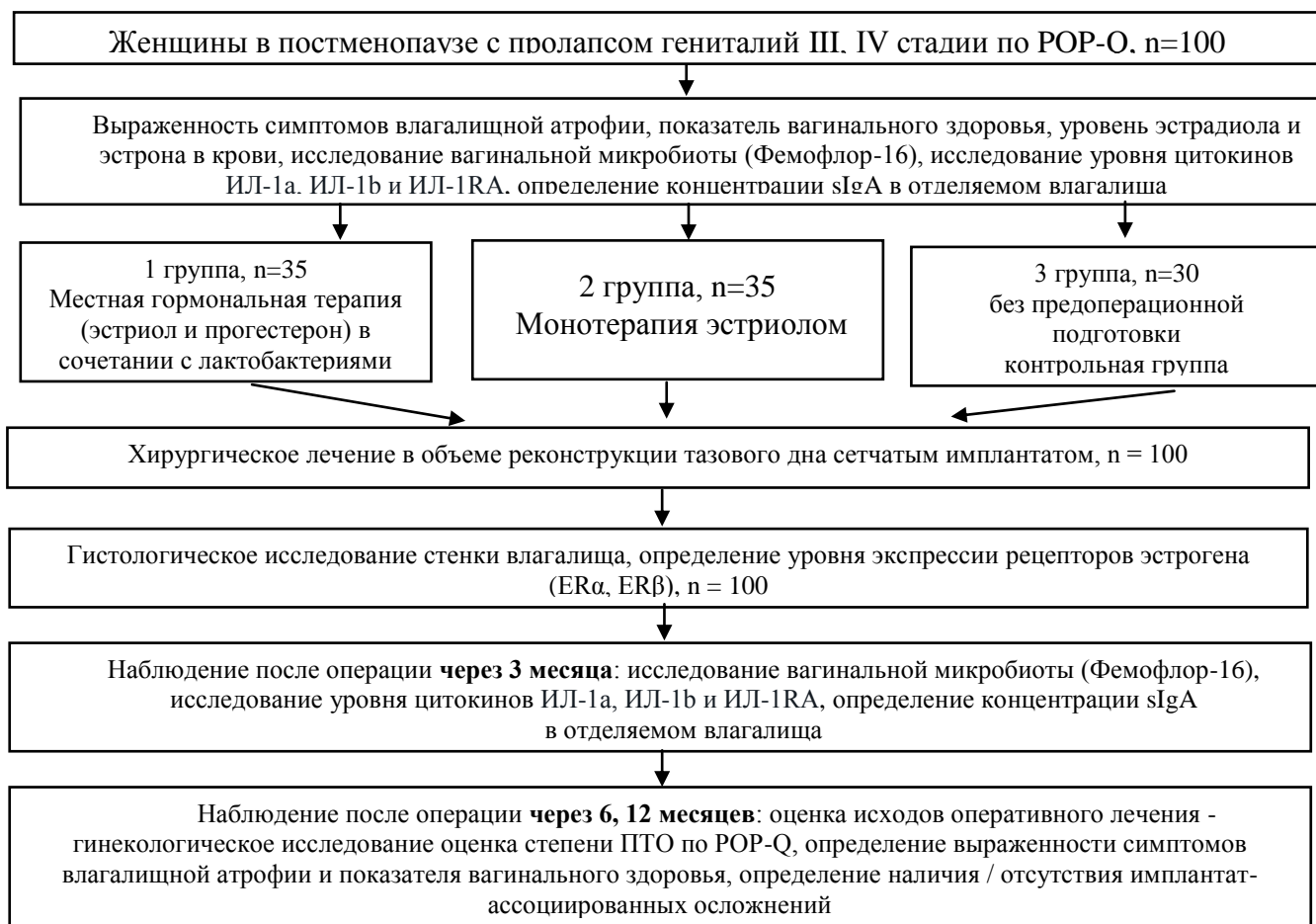


Рисунок 2 – Дизайн 2 этапа исследования

Техника выполнения хирургической коррекции пролапса гениталий с использованием сетчатого эндопротеза:

В асептических условиях, после соответствующей обработки и подготовки, под спинномозговой анестезией, в положении для дорсальной литотрипсии производится гидропрепаровка слизистой оболочки влагалища, далее выполняется продольный разрез слизистой оболочки влагалища, на 2 см ниже уретры до дистальной точки влагалища. Далее тупым способом выполняется вход в Ретцево (предпузырное) пространство (spatium prevesicale). С помощью маркера на поверхности бедра проводится линия на уровне наружного отверстия уретры, в проекции запирающего отверстия слева, вблизи нисходящей ветви лонных костей введен первый проводник. В области ягодиц латеральное ануса на 5 см и вниз на 3 см вводится второй проводник, через который после перфорации

крестцово-остистой связки слева выводятся рукава сетки. Аналогично вводятся проводники справа. На заднюю стенку мочевого пузыря устанавливается эндопротез, фиксируется отдельными швами. Слизистая стенки влагалища восстанавливается непрерывным швом по Ревердену. Проводится контроль гемостаза, счет инструментов и салфеток. Выполняется асептическая обработка и тампонада влагалища с 1% водным раствором йодопирона и глицерином.

В качестве подготовки к оперативному лечению женщины 1 группы в предоперационном периоде получали трёхкомпонентную терапию, включающую местные формы гормонов в сочетании с лактобактериями. Предоперационная подготовка заключается в интравагинальном введении капсул, содержащих 0,2 мг эстриола, 2 мг прогестерона, *Lactobacillus casei rhamnosus* $2 \cdot 10^7$ КОЕ. До операции в течение 1 месяца по 2 капсулы 1 раз в сутки в течение 20 дней, далее 1 капсула 1 раз в сутки в течение 10 дней. После оперативного лечения продолжение терапии по схеме 1 капсула 1 раз в сутки в течение 2 месяцев. Пациентки 2 группы использовали в качестве предоперационной подготовки местные формы эстриола (эстриол 0,5 мг).

Критерии включения в исследование:

- пролапс гениталий тяжелой степени. Цистоцеле III, IV стадии по POP-Q
- женщины, репродуктивная система которых находится в стадии ранней или поздней постменопаузы (согласно Stages of Reproductive Aging Workshop + 10) [128].
- ИМТ менее 30,0 кг/м²
- подписание информированного согласия на исследование и использование биологического материала в научных целях

Критерии исключения в исследование

- онкологические заболевания
- тяжёлая экстрагенитальная патология
- стрессовая инконтиненция

- сахарный диабет, преддиабет (в том числе при отборе пациенток на 1 этапе исследования)
- опущение задней стенки влагалища
- патология матки, придатков, требующая выполнение оргоаноуносящей операции
- использование заместительной гормональной терапии
- отказ от подписания информированного согласия на участие в исследовании и использования биологического материала в научных целях.

2.2. Методы исследования

Общеклиническое и гинекологическое обследование

При клиническом обследовании женщин всех групп использовались общепринятые методы: проводился сбор соматического, акушерско-гинекологического анамнеза.

При сборе анамнеза обращалось внимание на следующие особенности: возраст, индекс массы тела, наличие хронических соматических заболеваний. Акушерско-гинекологический анамнез включал в себя паритет, исходы предыдущих беременностей, максимальный вес ребенка, возраст наступления менопаузы и длительность постменопаузы.

Наряду с общим физикальным обследованием, у всех пациенток оценен гинекологический статус, включающий осмотр наружных половых органов, влагалища и шейки матки при помощи зеркал, двуручное влагалищно-абдоминальное исследование на гинекологическом кресле. Для оценки степени ПТО использована система количественной оценки Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q), которая была рекомендована к использованию в повседневной практике врача-урогинеколога Международным обществом по удержанию мочи (International Continence Society, ICS) [148]. Данная классификация позволяет произвести количественную оценку опущения стенок влагалища с помощью измерения 9 параметров в сагиттальной плоскости (рисунок 3).

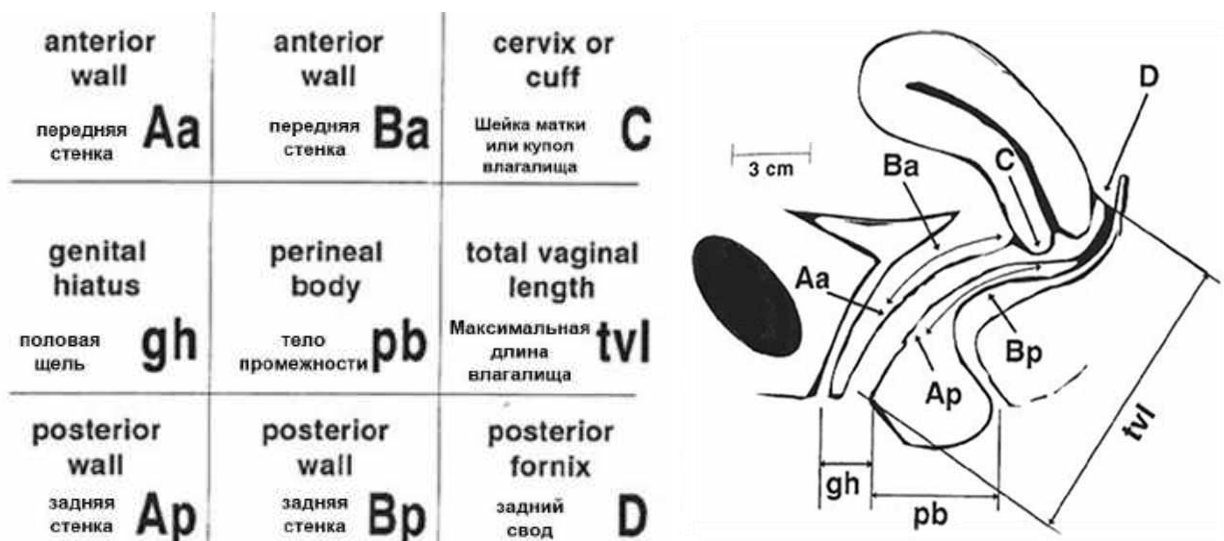


Рисунок 3- Схема классификации Pelvic Organ Prolapse Quantification System

Система POP-Q, в соответствии с которой определяется расположение 6-ти точек на стенках влагалища и шейки матки относительно плоскости гименального кольца (в см). Исследование выполняется при натуживании пациентки. Положение точек, расположенных выше (проксимальнее) плоскости гимена, обозначается со знаком «минус», ниже (дистальнее) гимена — со знаком «плюс». Всем структурам, находившимся на уровне гимена, присваивают нулевую позицию. При этом необходимо пользоваться следующими условными обозначениями:

1. Aa — точка на передней стенке влагалища, располагающаяся на 3 см проксимальнее кольца гимена; приблизительно соответствует расположению уретро-везикального сегмента — видимый выступ. Aa — 3 см — при отсутствии пролапса, Aa + 3 см — полный генитальный пролапс;

2. Ba — наиболее низко расположенная точка на передней стенке влагалища между точками Aa и C (или куполом влагалища после гистерэктомии). Ba — 3 см — при отсутствии пролапса, положительное значение Ba, равное длине влагалища, — при полном выпадении купола влагалища после гистерэктомии;

3. Ар — точка посередине задней стенки влагалища, расположенная на 3 см проксимальнее (вглубь) от входа во влагалище. По отношению к половой щели (вход во влагалище) эта локализация может варьировать от -3 до $+3$;

4. Вр — наиболее удаленная от входа во влагалище точка на задней стенке влагалища, расположенная между точками Ар и точкой D. Вр — 3 — при отсутствии пролапса определяется как 3. Положительное значение Вр, равное длине влагалища, — полный пролапс гениталий;

5. С — передняя губа шейки матки или купола влагалища;

6. D — задний свод (после гистерэктомии отсутствует). Точка соответствует месту прикрепления крестцово-маточных связок к задней поверхности шейки матки. При элонгации шейки матки точка С значительно отличается от точки D.

Для исключения нарушения мочеиспускания в виде стрессовой инконтиненции проведены функциональные пробы (проба Вальсальвы, кашлевой тест).

Интенсивность симптомов вульвовагинальной атрофии (ВА) определялась по 5- балльной шкале D. Barlow (таблица 2).

Таблица 2 — Шкала вагинальной атрофии D. Barlow

1 балл	минимальные нарушения, не влияющие на повседневную жизнь
2 балла	дискомфорт, периодически влияющий на повседневную жизнь
3 балла	умеренные нарушения
4 балла	выраженные нарушения
5 баллов	крайне выраженные нарушения

pH-метрия вагинального отделяемого

Для визуального количественного определения кислотности влагалищной среды применяли полоски «Кольпо-тест pH». Диапазон значений индикаторных полосок находится в пределах 3,0 - 7,0 pH. Цветная шкала на этикетке содержит серию цветовых полей соответствующих значениям pH: 3,0; 3,5; 3,7; 4,0; 4,2; 4,5; 4,8; 5,0; 5,5; 6,0; 6,5; 7,0

Индекс вагинального здоровья

Для оценки выраженности атрофических изменений влагалища применялся индекс вагинального здоровья ИВЗ (Bachmann G, 1994) (таблица 3). При этом уточняются 5 показателей: объем и качество влагалищных выделений, уровень pH отделяемого влагалища и состояние эпителия влагалища: его увлажненность, эластичность, истонченность и, соответственно, подверженность травматизации. Каждый из параметров оценивается по 5-балльной шкале, затем баллы суммируются. Суммарно 25 баллов соответствуют нормальному состоянию эпителия влагалища, 20 – незначительной атрофии, 15 баллов и ниже – подразумевают уже значительные объективные проявления атрофических изменений. ИВЗ рассчитывали, как среднее арифметическое суммы баллов значений.

Таблица 3 - Индекс вагинального здоровья (Bachmann G, 1994)

Значение ИВЗ	Эластичность	Транссудат	pH	Эпителиальная целостность	Влажность
1 балл-высшая степень атрофии	Отсутствует	Отсутствует	>6,1	Петехии, кровоточивость	Выраженная сухость, поверхность воспалена
2 балла – выраженная атрофия	Слабая	Скудный, поверхностный, желтый	5,6 – 6,0	Кровоточивость при контакте	Выраженная сухость, поверхность не воспалена
3 балла – умеренная атрофия	Средняя	Поверхностный, белый	5,1 – 5,5	Кровоточивость при соскабливании	Минимальная
4 балла – незначительная атрофия	Хорошая	Умеренный, белый	4,7 – 5,0	Не рыхлый, тонкий эпителий	Умеренная
5 баллов	Отличная	Достаточный, белый	< 4,6	Нормальный эпителий	Нормальная

ПЦР диагностика микробиоценоза влагалища

Взятие биологического материала с боковой стенки влагалища осуществляли путем соскоба стерильным урогинекологическим зондом. Собранные образцы помещали в транспортную среду, содержащую физиологический раствор. Осаждение клеток и бактериальных агентов проводили путем центрифугирования

при 13000G течение 10 мин Культуральное исследование биоценоза половых путей проводили с использованием молекулярно-генетических методов исследования (технологии «ФЕМОФЛОР»). Материал исследовали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием набора реагентов «Проба НК» и «Фемофлор 16» фирмы «ДНК-Технология» (Россия). Амплификацию с детекцией в режиме «реального времени» осуществляли на приборе IQ5 Multicolor Real-Time PCR Detection System фирмы BIO-RAD (США). Количество ДНК искомого материала в образце определяли с помощью программного обеспечения и выражали в геном-эквивалентах (ГЭ), которое пропорционально количеству микроорганизмов (таблица 4).

Таблица 4 – Состав комплектов реагентов «Фемофлор»

Группа	Определяемые показатели
Контроли	Контроль взятия материала
	Положительный контроль
	Внутренний контрольный образец
Диагностика нормоценоза	Общая бактериальная масса (ОБМ)
	<i>Lactobacillus</i> spp. *
Аэробные микроорганизмы (факультативные анаэробы)	Сем. Enterobacteriaceae
	<i>Streptococcus</i> spp.
	<i>Staphylococcus</i> spp.
Анаэробные микроорганизмы (строгие анаэробы)	<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Peptostreptococcus</i> spp.
	<i>Eubacterium</i> spp.
	<i>Sneathia</i> spp./ <i>Leptotrihia</i> spp./ <i>Fusobacterium</i> spp.
	<i>Megasphaera</i> spp./ <i>Veillonella</i> spp./ <i>Dialister</i> spp.
	<i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas</i> spp.
	<i>Lachnobacterium</i> spp./ <i>Clostridium</i> spp.
	<i>Mobiluncus</i> spp./ <i>Corynebacterium</i> spp.
	<i>Atopobium vaginae</i>
Группа микоплазм	<i>Mycoplasma</i> spp.
	<i>Ureaplasma</i> (<i>U. urealyticum</i> + <i>U. parvum</i>)
Грибы	<i>Candida</i> spp.

Примечание: * — под spp. подразумевается широкая группа микроорганизмов, значимая для диагностики дисбиоза, которая относится к данному роду, но может не соответствовать полностью роду в его систематическом понимании.

В рамках данной работы для классификации типа микробиоценоза оценивали долю лактофлоры. При доле лактобацилл в ОБМ 80% и выше такой микробиоценоз условно называли «нормоценозом», а при полном отсутствии лактофлоры или доле менее 80% - «дисбиозом».

Морфологические методы исследования

Материал для морфологического и иммуногистохимического исследования получен с информированного добровольного согласия на участие в исследовании в ходе операции влагалищным доступом по поводу ПТО (взятие фрагмента ткани стенки влагалища).

Материалом для исследования послужили биоптаты слизистой оболочки влагалища. Биопсию передней стенки влагалища выполняли во время оперативного лечения пролапса или иссечения эрозии слизистой оболочки влагалища, размер иссечённого участка примерно 10×10 мм. После выполнения биопсии стенки влагалища полученный материал фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина в течение 24 ч. В последующем материал обезвоживали с помощью автоматической станции Leica TP1020 по стандартной схеме в спиртах нарастающей концентрации (70–95%), затем в ксилоле и парафине для изготовления гистологических и иммуногистохимических препаратов. Толщина серийных срезов составила 3–7 мкм.

Гистологическое изучение парафиновых срезов слизистой оболочки влагалища проводили у всех женщин анализируемых групп при окраске материала гематоксилином Карацци и эозином по стандартной методике. Просмотр и фотографирование микропрепаратов осуществляли при оптимальном увеличении на микроскопе Axioplan 2 («CarlZeissJena», Germany) с использованием цифровой фотокамеры («CarlZeissJena», Germany).

При морфологическом исследовании слизистой стенки влагалища проводили оценку многослойного плоского неороговевающего эпителия. Особое внимание уделяли таким показателям как: участки истончения эпителия,

акантотические тяжи (акантоз), вакуольная дистрофия клеток промежуточного слоя. Воспалительные изменения слизистой оболочки влагалища оценивались по наличию инфильтрации плазмócитами и лимфоцитами. Степень мононуклеарной инфильтрации определяли, как слабую, умеренную или выраженную.

Для определения состояния рецепторного аппарата слизистой оболочки влагалища (ER α , ER β) проводили иммуногистохимическое исследование. Для ИГХ-исследования использовали двухэтапный стрептавидин-биотин-пероксидазный метод с демаскировкой антигена и применением стандартных наборов моноклональных и поликлональных антител фирмы «Bond RTU Primary» США с использованием иммуногистостейнера закрытого типа Bond- maX (Leica, Германия). В ходе иммуногистохимического исследования (ИГХ) для оценки экспрессии рецепторов эстрогенов использовали антитела к рецепторам эстрогенов α и β с использованием первичных моноклональных мышинных антител производства DakoCytomation в стандартном разведении 1:40 для рецепторов слизистой оболочки влагалища. Для иммуногистохимических реакций обрабатывали парафиновые срезы по традиционной методике с использованием мышинных моноклональных антител к эстрогеновым рецепторам- α (клон 6F-11), к эстрогеновым рецепторам- β (клон 6F-12). С целью визуализации первичных антител использовали безбиотиновую систему детекции Super Sensitive Polymer-HRP Detection System (Biogenex). В образцах определяли уровень экспрессии рецепторов к ER α и ER β (Bond RTU Primary).

Результаты реакции рецепторов к эстрогенам идентифицировались по ядерному или мембранному окрашиванию клеток в коричневый цвет для соответствующих маркеров с оценкой процента окрашенных клеток и интенсивностью окраски клеток.

Экспрессию рецепторов к эстрогенам оценивали по 3- балльной шкале (слабая, средняя и выраженная степени). Для анализа результатов ИГХ реакций использовали метод гистологического счета H-score по формуле: $HS = 1a + 2b + 3c$, где a – % слабо окрашенных клеток, b – % умеренно окрашенных клеток, c – %

сильно окрашенных клеток, 1, 2, 3 – интенсивность окрашивания, выраженная в баллах.

Иммуноферментный анализ

Уровень эстрадиола и эстрона в сыворотке крови оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на стрипованных полистироловых планшетах в соответствии с рекомендациями производителей наборов реагентов. Детекцию проводили на иммуноферментных анализаторах «Wallac 1420 (Victor2)» фирмы «PerkinElmer» (Финляндия) и «Multiskan MCC/340» фирмы Labsystems (Финляндия). Результаты оценивались по величине отклонения исследуемого образца от стандартного значения в пг/мл.

В качестве диагностического теста для изучения локального иммунитета влагалища проводилось исследование вагинального содержимого методом твердофазного иммуноферментного анализа. Вагинальный секрет забирали с верхнебокового свода влагалища в пробирку типа «эппендорф» с физиологическим раствором (1мл). Уровень sIgA определяли с помощью тест-систем «ХЕМА» (Россия), концентрацию IL 1 α , IL 1 β , IL-1RA с использованием коммерческих наборов «Bender Medsystems» (Австрия), согласно инструкциям фирмы производителя. Детекцию проводили на иммуноферментном анализаторе «Wallac 1420 (Victor2)» фирмы «PerkinElmer» (Финляндия).

Методы статистической обработки данных

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием пакетов прикладных программ «MicrosoftExcel» (2013) и «StatisticaforWindows 6.0» (StatSoft, США), а также при помощи программы IBM SPSS Statistics 22. В работе использованы статистические методы: описательная статистика, критерий Стьюдента, методы сравнения долей, дисперсионный анализ, процедура множественных сравнений Шеффе (один из вариантов учета поправки Бонферрони), анализ Крускала-Уоллиса, дискриминантный анализ.

В описательной статистике представлены средние значения показателей (M) и стандартная ошибка среднего (m). Для показателей, распределение которых статистически значимо не отличается от нормального, стандартная ошибка рассчитывалась по формулам для нормального распределения. Для дихотомических переменных, принимающих два значения 0 и 1, для расчета стандартной ошибки использовались формулы, основанные на биномиальном распределении. Для проверки нормальности распределения использован критерий Колмогорова-Смирнова.

Для сравнения средних значений в двух группах у показателей с нормальным распределением, использовался критерий Стьюдента для независимых наблюдений. Использованы два уровня статистической значимости: $\alpha=0,05$ и $\alpha=0,01$; различия считаются статистически значимыми, если p -значение меньше 0,05 либо p -значение меньше 0,01.

Для сравнения средних значений в более, чем двух группах у показателей с нормальным распределением, использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Статистическая значимость различий оценивалась с использованием процедуры множественных сравнений Шеффе (Scheffe test) для двух уровней значимости $\alpha=0,05$ и $\alpha=0,01$.

Для количественных переменных с распределением, отличным от нормального, применялась процедура Крускала-Уоллиса (непараметрический метод для сравнения нескольких групп).

Для сравнения долей (средних значений биномиальных показателей) использованы формулы, основанные на нормальной аппроксимации биномиального распределения. Дискриминантный анализ использован для создания многофакторного «образа» пациентов различных групп. Использован вариант дискриминантного анализа, основанный на линейной дискриминантной функции Фишера. Для отбора наиболее информативных признаков применялся пошаговый метод «вперед» (Forward stepwise). В некоторых случаях отбор информативных переменных производился из нескольких начальных множеств переменных, что позволило получить несколько вариантов дискриминантной

функции (несколько вариантов многофакторного «образа» пациентов различных групп, включающего различные наборы показателей).

Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, проверку статистических гипотез осуществляли с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Критический уровень значимости различий (p), при котором нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергалась и принималась альтернативная, устанавливали равным 0,025 (критерий Краскела-Уоллиса) и $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона).

2.3. Клиническая характеристика пациенток групп наблюдения

2.3.1. Клиническая характеристика пациенток с пролапсом гениталий в постменопаузе

В исследовании приняли участие 100 женщин в возрасте от 51 до 79 лет (средний возраст – $62,23 \pm 5,79$ лет).

Средний возраст пациенток в группе 1 составил $62,37 \pm 1,02$ лет, во 2 группе $61,60 \pm 0,90$ лет и в контрольной группе $62,80 \pm 1,11$ ($p > 0,05$). При этом статистически значимых различий по возрасту между группами нет, таким образом, группы сопоставимы по возрасту.

При анализе антропометрических показателей всех женщин, включенных в исследование, средний вес и рост составил $71,2 \pm 0,83$ кг и $162,4 \pm 0,48$ см соответственно. В 1 группе вес женщин $70,5 \pm 1,42$ кг, во второй $70,91 \pm 1,39$ кг и в третьей $72,15 \pm 1,57$ кг ($p > 0,05$). Значимых различий роста пациенток в исследуемых группах выявлено не было. Женщины всех групп не имели достоверных различий в индексе массы тела. В таблице 5 приведены возраст и основные антропометрические данные пациенток.

Таблица 5 — Клиническая характеристика пациенток в исследуемых группах

Показатели	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=35)	Группа 3 (n=30)	p-уровень
Возраст, лет	62,37± 1,02	61,60±0,90	62,80±1,11	p ₁₋₂ =0,574 p ₁₋₃ =0,776 p ₂₋₃ =0,401
Масса тела, кг	70,54± 1,42	70,91± 1,39	72,15± 1,57	p ₁₋₂ =0,852 p ₁₋₃ =0,450 p ₂₋₃ =0,556
Рост, см.	161,69± 0,94	162,63± 0,75	163,07± 0,77	p ₁₋₂ =0,436 p ₁₋₃ =0,272 p ₂₋₃ =0,686
ИМТ	26,98±0,54	26,79±0,45	27,11±0,53	p ₁₋₂ =0,794 p ₁₋₃ =0,854 p ₂₋₃ =0,639

При изучении социального статуса выявлено, что частота нахождения женщин в браке в исследуемых группах не имеет статистически значимых различий (таблица 6). Большинство пациенток групп наблюдения имеют высшее образование в 1 группе 97,1 %, во 2 группе 85,7%, в 3 группе 86,6%. Процент работающих женщин в 1,2 и 3 группах составил 28,6 %, 42,9% и 40% соответственно (p >0,05). Большинство женщин с исследуемых группах были пенсионного возраста в 1 группе 85,7 %, во 2 группе 91,4%, в 3 группе 96,6% (p>0,05). Таким образом, статистически значимых различий между параметрами социального статуса у женщин в группах наблюдения выявлено не было.

Таблица 6 — Социальный статус пациенток

Показатели	Группа 1 (n=35)		Группа 2 (n=35)		Группа 3 (n=30)		p-уровень
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Состоит в браке	12	34,3	18	51,4	10	33,3	p ₁₋₂ , p ₁₋₃ , p ₂₋₃ >0,05
Высшее образование	34	97,1	30	85,7	26	86,6	p ₁₋₂ , p ₁₋₃ , p ₂₋₃ >0,05
Работающие	10	28,6	15	42,9	12	40	p ₁₋₂ , p ₁₋₃ , p ₂₋₃ >0,05
Пенсионер	30	85,7	32	91,4	29	96,6	p ₁₋₂ , p ₁₋₃ , p ₂₋₃ >0,05

При изучении соматического статуса женщин, выявлены следующие особенности. Среди соматической патологии у пациенток с ПГ наиболее часто встречались заболевания органов дыхательной системы, желудочно-кишечного

тракта, а также варикозное расширение вен нижних конечностей. Заболевания органов дыхания статистически значимо чаще встречались в 1 группе, чем во 2 группе 74,3% против 48,6% ($p=0,028$). Эндокринные заболевания статистически значимо чаще встречались в 1 группе, чем в 3 группе 42,9% против 16,7% ($p=0,023$). Заболевания органа зрения статистически значимо реже встречались во 2 группе, чем в 3 группе 42,9% против 70,0% ($p=0,029$), при этом заболевания желудочно-кишечного тракта во 2 группе отмечены значимо чаще чем 3 группе 97,1% против 80% ($p=0,027$). Статистически значимых различий в частоте заболеваний сердечно-сосудистой системы, мочевыделительной системы, заболеваний молочных желез у пациенток в группах наблюдения не выявлено (таблица 7).

Таблица 7 — Структура сопутствующих экстрагенитальных заболеваний у пациенток групп наблюдения

Показатели	Группа 1 (n=35)		Группа 2 (n=35)		Группа 3 (n=30)		p-уровень
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Заболевания сердечно-сосудистой системы	16	45,7	23	65,7	15	50,0	$p_{1-2}=0,093$ $p_{1-3}=0,731$ $p_{2-3}=0,200$
Заболевания органов дыхания	26	74,3	17	48,6	19	63,3	$p_{1-2}=0,028$ $p_{1-3}=0,081$ $p_{2-3}=0,633$
Заболевания эндокринной системы	15	42,9	10	28,6	5	16,7	$p_{1-2}=0,213$ $p_{1-3}=0,023$ $p_{2-3}=0,257$
Заболевания органа зрения	19	54,3	15	42,9	21	70	$p_{1-2}=0,339$ $p_{1-3}=0,195$ $p_{2-3}=0,029$
Заболевания желудочно-кишечного тракта	31	88,6	34	97,1	24	80	$p_{1-2}=0,164$ $p_{1-3}=0,340$ $p_{2-3}=0,027$
Заболевания молочной железы	5	17,1	10	28,6	7	23,3	$p_{1-2}=0,146$ $p_{1-3}=0,349$ $p_{2-3}=0,632$
Заболевания мочевыделительной системы	21	60	14	40	16	53,3	$p_{1-2}=0,095$ $p_{1-3}=0,589$ $p_{2-3}=0,283$
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	34	97,1	35	100	29	96,7	$p_{1-2}=0,314$ $p_{1-3}=0,912$ $p_{2-3}=0,277$

При анализе репродуктивного анамнеза пациенток, представленного в Таблице 8, статистически значимых отличий по количеству беременностей, родов, а также самопроизвольных прерываний беременности выявлено не было ($p > 0,05$). Таким образом, мы можем сказать, что исследуемые группы были сопоставимы по данным акушерского анамнеза.

Таблица 8 — Акушерский анамнез пациенток в исследуемых группах

Показатели	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=35)	Группа 3 (n=30)	p-уровень
Количество беременностей	5,00±0,47	4,40±0,45	4,33±0,38	$p_{1-2}=0,358$ $p_{1-3}=0,284$ $p_{2-3}=0,912$
Количество родов	2,17±0,14	1,77±0,14	1,87±0,11	$p_{1-2}=0,056$ $p_{1-3}=0,103$ $p_{2-3}=0,613$
Количество аборт	2,23±0,35	2,03±0,31	1,37±0,20	$p_{1-2}=0,700$ $p_{1-3}=0,043$ $p_{2-3}=0,092$
Количество самопроизвольных выкидышей	0,49±0,20	0,46±0,20	0,87±0,24	$p_{1-2}=0,921$ $p_{1-3}=0,225$ $p_{2-3}=0,192$

Исследуя структуру анамнеза гинекологических заболеваний у пациенток групп наблюдения, выявлено что наиболее часто встречающейся урогенитальной патологией явились образование придатков и эктопия шейки матки. Однако статистически значимых различий между группами выявлено не было (таблица 9).

Таблица 9 — Структура гинекологических заболеваний у пациенток групп наблюдения

Нозология	Группа 1 (n=35)		Группа 2 (n=35)		Группа 3 (n=30)		p-уровень
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Миома матки	8	22,9	6	17,1	9	30	p>0,05
Образование придатков	24	68,6	18	51,4	25	83,3	p>0,05
Эктопия шейки матки	18	51,4	15	42,9	20	66,7	p>0,05
Внематочная беременность	2	5,7	4	13,3	2	6,7	p>0,05
Патология эндометрия	13	37,1	10	28,6	9	30,0	p>0,05

Анализируя анамнестические данные, касающиеся одних из основных факторов риска развития пролапса гениталий - разрывов промежности или проведение эпизиотомии в родах, очевидно, что данные параметры изучаемой когорты не показывают значимых отличий ни по сравнению с группой контроля, ни между группами по отдельности (p>0,05). При проведении оценки максимального веса ребенка, выявлено, что у пациенток 1 группы максимальный вес ребенка статистически значимо больше чем во 2 группе 3864,3± 93,89 грамм против 3595,3± 84,25 грамм (p=0,037). При этом статистически значимых различий между показателями эпизиотомии и весом ребенка во 2 и 3 группах выявлено не было (таблица 10).

Таблица 10 — Основные факторы риска пролапса гениталий

Показатели	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=35)	Группа 3 (n=30)	p-уровень
Эпизиотомия / разрыв промежности в родах	0,629± 0,08	0,486±0,09	0,667±0,09	p ₁₋₂ =0,234 p ₁₋₃ =0,753 p ₂₋₃ =0,146
Максимальный вес ребенка, гр	3864,3± 93,89	3595,3± 84,25	3818,3±86,09	p ₁₋₂ =0,037 p ₁₋₃ =0,722 p ₂₋₃ =0,069

При сравнении средних показателей возраста наступления менопаузы, а также длительности постменопаузы, было выявлено, что значимых различий по данным показателям между группами пациенток нет ($p>0,05$). Средний возраст наступления менопаузы в группах наблюдения составил 53,8 лет. Длительность постменопаузы была незначительно больше в 3 группе чем в 1 и 2 группах, но статистически незначима $8,4\pm 0,82$ лет против $8,34\pm 0,88$ лет и $8,20\pm 0,77$ лет ($p>0,05$).

Таблица 11 — Возраст наступления менопаузы и длительность постменопаузы

Показатели	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=35)	Группа 3 (n=30)	p-уровень
Возраст наступления менопаузы, лет	$54,0\pm 0,26$	$53,0\pm 0,39$	$54,37\pm 1,8$	$P_{1-2}=0,771$ $P_{1-3}=0,819$ $P_{2-3}=0,473$
Длительность постменопаузы, лет	$8,34\pm 0,88$	$8,20\pm 0,77$	$8,4\pm 0,82$	$P_{1-2}=0,617$ $P_{1-3}=0,819$ $P_{2-3}=0,886$

Проводя оценку количественного определения симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома и их воздействия на качество жизни женщин в постменопаузе, было установлено, что основным симптомом проявления ГУМС во всех группах явилась сухость во влагалище. Одновременно женщины отметили, что именно данный показатель влияет на их ежедневную активность. Зуд во влагалище и наружных половых органах в трех группах наблюдения определялся с высокой частотой 82,9% в 1 группе наблюдения, 71,4% во 2 группе, 86,7% в 3 группе. При этом такие симптомы как жжение, покалывание, боль и раздражение во влагалище и наружных половых органах встречались с различной частотой у пациенток в трех группах наблюдения. В 1 и во 2 группах частота данных симптомов различна статистически не значима 60% и 51,1% ($p>0,05$) соответственно. Однако частота описанных симптомов в 1 и 2

группах статистически значимо отличалась от частоты встречаемости у пациенток 3 группы 60 % против 83,3 % ($p < 0,05$), 51,4; против 83,3 % ($p < 0,05$).

При оценке интенсивности симптомов вагинальной атрофии по шкале D. Barlow обращает на себя внимание тот факт, что исходно у большинства обследуемых до начала лечения симптомы вагинальной атрофии были выраженные, в среднем достигая $4,64 \pm 0,56$ баллов. В некоторых случаях симптомы вагинальной атрофии были крайне выраженными, что непосредственно влияет на повседневную жизнь женщин. В первой группе интенсивность симптомов незначительно выше чем во второй и третьей группах (таблица 12).

Таблица 12 — Интенсивность вагинальной атрофии по шкале D. Barlow

Показатель	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=35)	Группа 3 (n=30)	p-уровень
Интенсивность симптомов ВА	$4,49 \pm 0,11$	$4,74 \pm 0,07$	$4,70 \pm 0,10$	$p_{1-2}=0,059$ $p_{1-3}=0,159$ $p_{2-3}=0,725$

После определения индекса вагинального здоровья по Bachmann G. в исследуемых группах, был выявлен низкий уровень данного показателя у большинства женщин, при этом статистически значимых различий между группами наблюдения выявлено не было (таблица 13).

Таблица 13 — Индекс вагинального здоровья по Bachmann G.

Показатель	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=35)	Группа 3 (n=30)	p-уровень
Индекс вагинального здоровья	$6,2 \pm 0,37$	$5,94 \pm 0,87$	$6,05 \pm 1,23$	$p_{1-2}=0,064$ $p_{1-3}=0,107$ $p_{2-3}=0,182$

При анализе стадии ПГ выявлено, что во всех трех группах пролапс передней стенки влагалища в виде цистоцеле III или IV стадии по POP-Q встречался приблизительно с одинаковой частотой (таблица 14). В то же время сочетание цистоцеле с апикальным пролапсом встречалась примерно у четверти

исследуемых пациенток и не имело статистически значимых различий в группах наблюдения ($p > 0,05$).

Таблица 14 — Стадия пролапса гениталий в исследуемых группах

Показатели	Группа 1 (n=35)		Группа 2 (n=35)		Группа 3 (n=30)		p-уровень
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Цистоцеле III стадии	18	51,4	20	57,1	18	60	$p_{1-2}=0,632$ $p_{1-3}=0,489$ $p_{2-3}=0,816$
Цистоцеле IV стадии	17	48,6	15	42,9	12	40	$p_{1-2}=0,632$ $p_{1-3}=0,489$ $p_{2-3}=0,816$
Цистоцеле III- IV стадии в сочетании с апикальным пролапсом	14	40	20	57,1	13	43,3	$p_{1-2}=0,152$ $p_{1-3}=0,786$ $p_{2-3}=0,267$

2.3.2. Клиническая характеристика пациенток с имплантат-ассоциированным осложнением

У всех женщин, включенных в группу с имплантат - ассоциированным осложнением после хирургического лечения пролапса гениталий была диагностирована эрозия слизистой оболочки влагалища. В данную группу вошло 20 женщин, прооперированных по поводу цистоцеле III-IV стадии по POP-Q, в объеме операции реконструкции тазового дна с использованием сетчатого имплантата. Все пациентки получили хирургическое лечение по месту жительства. При изучении анамнеза пациенток с эрозией слизистой оболочки влагалища в месте установки сетчатого имплантата был выявлен ряд особенностей (таблица 15).

Средний возраст пациенток в группе с эрозией слизистой оболочки влагалища составил $64,90 \pm 7,99$ лет, в группе контроля $62,80 \pm 6,10$ лет ($p > 0,05$). При анализе антропометрических показателей женщин, включенных в исследование, в группе с осложнениями средний вес составил $70,95 \pm 7,19$ кг, в группе сравнения $72,15 \pm 8,59$ ($p > 0,05$). Таким образом, статистически значимых различий по возрасту и росту между группами нет. При исследовании роста исследуемых женщин выявлено что в группе с эрозией влагалища показатели

среднего роста были статистически больше, чем в группе контроля $169,60 \pm 5,33$ против $163,10 \pm 4,23$ ($p=0,001$). Анализируя ИМТ в обеих группах, установлено, что в 1 группе женщин ИМТ был статистически меньше, что во 2 группе $24,67 \pm 2,31$ против $27,12 \pm 2,92$ ($p=0,003$).

Таблица 15 — Клиническая характеристика пациенток в исследуемых группах

Показатели	Группа с осложнениями (n=20)	Контрольная группа (n=30)	p-уровень
Возраст, лет	$64,90 \pm 7,99$	$62,80 \pm 6,10$	$p=0,298$
Масса тела, кг	$70,95 \pm 7,19$	$72,15 \pm 8,59$	$p=0,609$
Рост, см.	$169,60 \pm 5,33$	$163,10 \pm 4,23$	$p=0,000$
ИМТ	$24,67 \pm 2,31$	$27,12 \pm 2,92$	$p=0,003$

Анализируя социальный статус обследуемых пациенток, не выявлено статистически значимых различий между группами (таблица 16).

Таблица 16 — Социальный статус пациенток

Показатели	Группа с осложнениями (n=20)		Контрольная группа (n=30)		p-уровень
	абс.	%	абс.	%	
Состоит в браке	9	45	10	33,3	$p=0,406$
Высшее образование	18	90	26	86,6	$p=0,723$
Работающие	2	10	4	13,3	$p=0,621$
Пенсионер	20	100	29	96,6	$p=0,410$

При изучении сопутствующих экстрагенитальных заболеваний женщин с имплантат-ассоциированным осложнением в виде эрозии слизистой оболочки влагалища выявлены определенные особенности. Прослеживается тенденция к

статистически значимой большей частоте заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем, варикозно-расширенных вен нижних конечностей в сравнении со 2 группой (таблица 17).

Таблица 17 — Структура сопутствующих экстрагенитальных заболеваний у пациенток групп наблюдения

Показатели	Группа с осложнениями (n=20)		Контрольная группа (n=30)		p-уровень
	абс.	%	абс.	%	
Заболевания сердечно-сосудистой системы	18	90	15	50,0	p=0,004
Заболевания органов дыхания	12	60	19	63,3	p=0,812
Заболевания эндокринной системы	15	75	5	16,7	p=0,001
Заболевания органа зрения	20	100	29	96,7	p=0,410
Заболевания желудочно-кишечного тракта	17	85	24	80	p=0,653
Заболевания молочной железы	4	20	7	23,3	p=0,781
Заболевания мочевыделительной системы	15	75	16	53,3	p=0,123
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	19	95	21	70	p=0,031

При анализе акушерского анамнеза пациенток, представленного в таблице 18, статистически значимых отличий по количеству беременностей, родов, а также самопроизвольных прерываний беременности выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 18 — Акушерский анамнез пациенток в исследуемых группах

Показатели	Группа с осложнениями (n=20)	Контрольная группа (n=30)	p-уровень
Количество беременностей	4,56±0,64	4,33±0,38	p > 0,05
Количество родов	2,35±0,19	1,87±0,11	p > 0,05
Количество аборт	3,17±0,25	1,37±0,20	p > 0,05
Количество самопроизвольных выкидышей	0,54±0,17	0,87±0,24	p > 0,05

Исследуя структуру анамнеза гинекологических заболеваний у пациенток с эрозиями слизистой оболочки влагалища статистически чаще встречалась миома матки, в то время как образования придатков встречались с меньшей частотой (таблица 19).

Таблица 19 — Структура гинекологических заболеваний у пациенток групп наблюдения

Нозология	Группа с осложнениями (n=20)		Контрольная группа (n=30)		p-уровень
	абс.	%	абс.	%	
Миома матки	18	90	9	30	p < 0,05
Образование придатков	7	35	25	83,3	p < 0,05
Эктопия шейки матки	10	50	20	66,7	p > 0,05
Внематочная беременность	2	20	2	6,7	p > 0,05
Патология эндометрия	6	30	9	30,0	p > 0,05

Анализируя частоту основных факторов риска ПГ у женщин с имплантат-ассоциированными осложнениями - разрывами промежности в родах и максимального веса ребенка видно, что данные параметры не имеют статистических различий с контрольной группой (таблица 20).

Таблица 20 — Основные факторы риска пролапса гениталий

Показатели	Группа с осложнениями (n=20)	Контрольная группа (n=30)	p-уровень
Эпизиотомия / разрыв промежности в родах	0,703± 0,19	0,667±0,09	p > 0,05
Максимальный вес ребенка, грамм	3595,3± 75,93	3818,3±86,09	p > 0,05

Следует отметить, что при исследовании длительности постменопаузы, у пациенток с имплантат- ассоциированными осложнениями, данный показатель

был статистически значимо больше, чем у пациенток группы контроля $14,15 \pm 1,64$ против $8,43 \pm 0,82$, ($p = 0,02$). Средний возраст наступления менопаузы у женщин с нарушением целостности слизистой оболочки влагалища был статистически больше в контрольной группе (таблица 21).

Таблица 21 — Возраст наступления менопаузы и длительность постменопаузы

Показатели	Группа с осложнениями (n=20)	Контрольная группа (n=30)	p-уровень
Возраст наступления менопаузы, лет	$50,75 \pm 1,29$	$54,37 \pm 1,88$	$p=0,001$
Длительность постменопаузы, лет	$14,15 \pm 1,64$	$8,43 \pm 0,82$	$p=0,002$

При оценке интенсивности симптомов вагинальной атрофии по шкале D. Barlow не выявлено статистически значимых отличий у женщин с эрозией, при этом в обеих группах была установлена высокая интенсивность симптомов ВА.

Таблица 22 — Интенсивность вагинальной атрофии по шкале D. Barlow

Показатель	Группа с осложнениями (n=20)	Контрольная группа (n=30)	p-уровень
Интенсивность симптомов ВА	$4,37 \pm 0,23$	$4,70 \pm 0,10$	$p=0,063$

Определен низкий индекс вагинального здоровья, не имеющий статистически значимых различий как у женщин в группах с имплантат-ассоциированными осложнениями, так и у женщин без них (таблица 23).

Таблица 23 — Индекс вагинального здоровья по Bachmann G.

Показатель	Группа с осложнениями (n=20)	Контрольная группа (n=30)	p-уровень
Индекс вагинального здоровья	$5,22 \pm 0,59$	$6,05 \pm 1,23$	$p=0,55$

Согласно классификации международной ассоциации урогинекологов, все осложнения, связанные с установкой сетчатого имплантата были локальными и имели симптоматический характер. Наиболее часто встречающимися симптомами явились боль во влагалище 80% и кровомазание 75%, реже женщины предъявляли жалобы на дискомфорт 25% и диспареунию 45% (рисунок 4). Также необходимо отметить, что боль во время осмотра отмечали 9 пациенток (56, 25%), 3 пациентки отмечали боль при половом акте (18,75%), с одинаковой частотой зарегистрирована боль, возникающая при физической активности, и спонтанная боль в 12,25 % случаях.

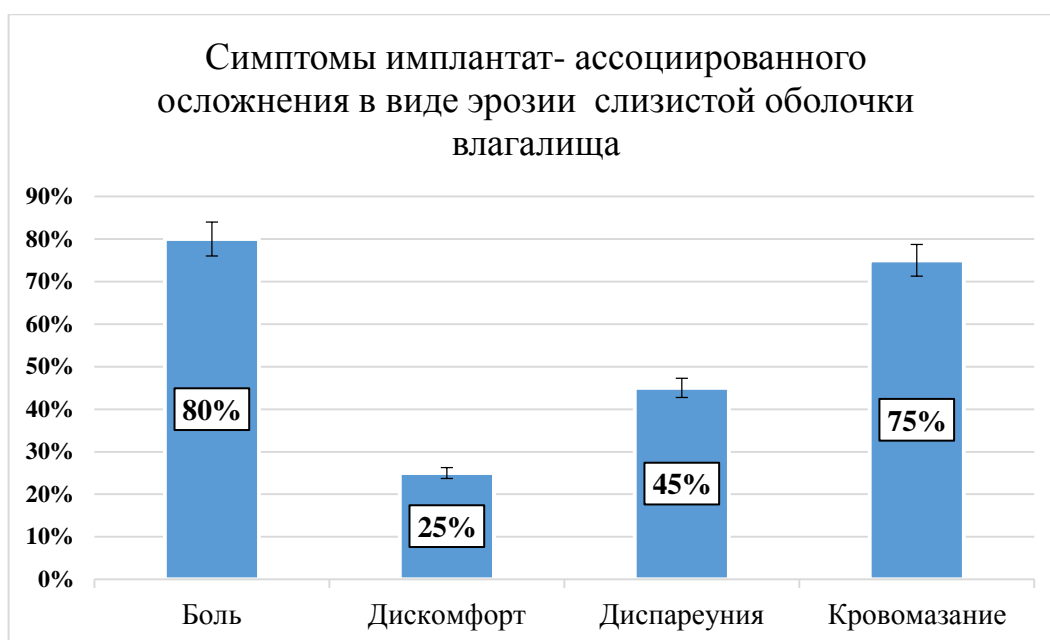


Рисунок 4 - Симптомы имплантат- ассоциированного осложнения в виде эрозии слизистой оболочки влагалища

Категория осложнений представлялась поражением влагалища с нарушением целостности слизистой оболочки в виде эрозии (рисунок 5). У большинства пациенток в 65% случаев размеры эрозии были более 1 см, в остальных случаях площадь видимой эрозии слизистой оболочки влагалища была до 1 см. Время возникновения эрозии слизистой оболочки влагалища от операции до момента возникновения в основном (75%) составило в промежутке от 2 до 12 месяцев, 25% женщин осложнение возникло более чем через 1 год.

Унифицированный код имплантат-ассоциированных осложнений согласно ICS/IUGA, 2010 – C 3B T3 S1 (C 3B - категория осложнения эрозия более 1 см (2B эрозия менее 1 см), сопровождающаяся болевым симптомом; T3 время возникновения от 2 до 12 месяцев S1 – локализация эрозии в области шва во влагалище).

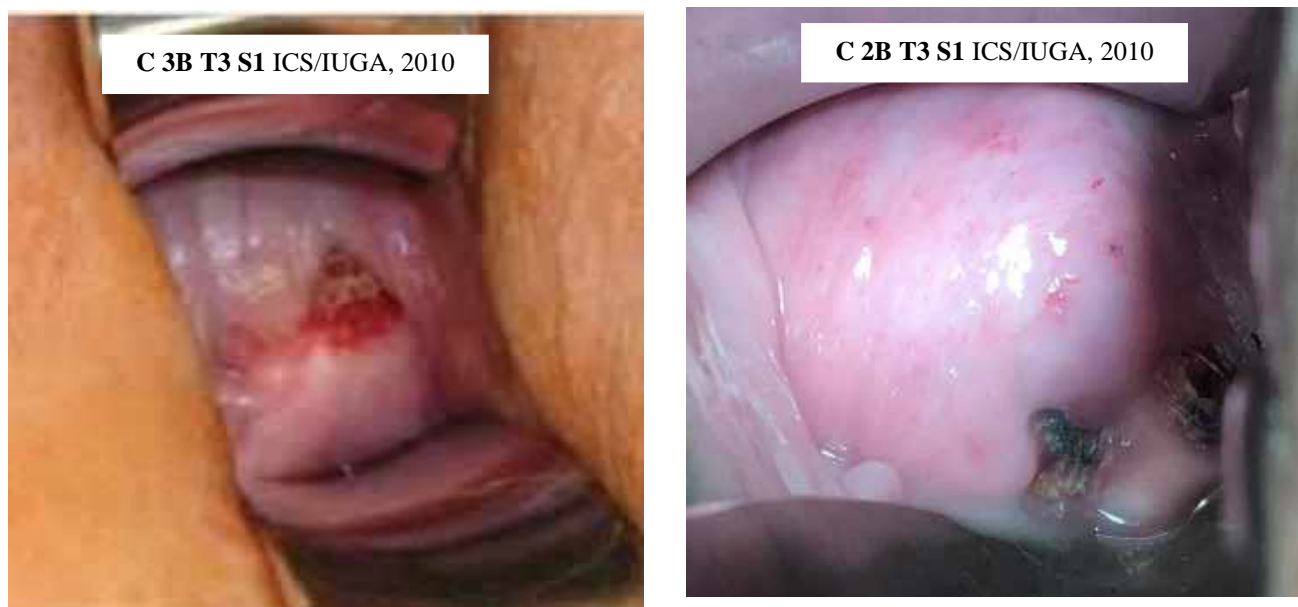


Рисунок 5 – Эрозия слизистой оболочки влагалища
в месте установки сетчатого имплантата

Резюме

Таким образом, анализируя анамнестические данные обследованных групп женщин, можно сделать следующие выводы: пациентки всех групп наблюдения сопоставимы по возрасту и росту-весовым показателям. Все женщины, включенные в исследование находились в постменопаузе, репродуктивная система женщин согласно классификации STRAW 10+ соответствовала состоянию ранней или поздней постменопаузы.

Большая часть пациенток основных групп имеют зарегистрированный брак, высшее образование. Среди пациенток, у которых были выявлены эрозии слизистой оболочки влагалища, установлена статистически значимая большая длительность постменопаузы, а также статистически значимый более ранний возраст наступления менопаузы. Обращают на себя внимание выраженные

симптомы вагинальной атрофии у женщин во всех группах наблюдения. Вместе с этим определена высокая степень интенсивность атрофических процессов во влагалище у всех обследуемых женщин.

ГЛАВА 3. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ВЛАГАЛИЩА У ПАЦИЕНТОК С ИМПЛАНТАТ- АССОЦИИРОВАННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

3.1. Клинико-anamнестические и молекулярно-биологические факторы риска имплантат-ассоциированных осложнений у женщин после хирургического лечения пролапса гениталий влагалищный доступом

Одно из наиболее часто встречающихся типов тазового пролапса – опущение передней стенки влагалища, который формируется в результате дефекта лонно-шеечной фасции. Замещение фасции Гальбана синтетическими материалами позволяет добиться хороших анатомических результатов, удовлетворяющих как пациентку, так и хирурга. Но в то же время увеличивается риск имплантат-ассоциированных осложнений в виде эрозии и рубцовой деформации влагалища, протрузии и ретракции протеза, что обуславливает стойкое снижение качества жизни женщин.

Можно выделить 3 группы факторов риска, ассоциированных с использованием сетчатого имплантата. 1 группа — это факторы риска связанные с техникой выполнения операции - правильное расположение сетчатого протеза субфасциально, минимизация длины разреза, закрытие раны без натяжения, правильное расположение сетчатого протеза в ране без «сморщивания». 2 группа — это группа факторов связанные с сетчатым имплантатом: тип сетки по Amid и размер самого сетчатого протеза также могут влиять на риск эрозии. 3 группа — это факторы риска, связанные с пациентом: возраст, эстрогенная недостаточность, атрофические изменения урогенитального тракта, сахарный диабет, использование стероидов, курение. Необходимо сказать, что сетчатый имплантат сам по себе является независимым фактором риска эрозии слизистой оболочки влагалища. Лечение эрозий влагалища площадью более 1 см, не поддавшихся консервативной терапии, в большинстве случаев происходит хирургическим

путем в объеме иссечение в пределах здоровых тканей с наложением вторичных швов (рисунок 6).



Рисунок 6 – Фрагменты иссечённого сетчатого имплантата

С целью выявления факторов риска имплантат-ассоциированных осложнений у женщин после хирургического лечения ПГ влагалищный доступом проведен анализ случаев лечения женщин с осложнениями после коррекции ПГ. В группу наблюдения включено 20 женщин, которым было проведено лечение опущения передней стенки влагалища с использованием сетчатых конструкций по месту жительства в течение 4 лет (2012-2016 гг.).

Возраст женщин, вошедших в исследование составил $69,95 \pm 6,43$ лет (от 58 лет до 78 лет). Обращает на себя внимание тот факт, что длительность постменопаузы у пациенток данной группы составила в среднем около $14,15 \pm 1,64$ лет. Как известно, выработка практически всего количества эстрогенов в период постменопаузы происходит за счет периферической конверсии

андростендиона. Исследуя показатели эстрадиола и эстрона, можно сказать что гормональный фон пациенток соответствует состоянию поздней постменопаузы (рисунок 7). Концентрация эстрадиола и эстрона в крови у женщин с эрозией слизистой оболочки влагалища статистически значимо меньше чем у группы контроля, 23,51 пг/мл против 40,40 ($p=0,002$) и 45,24 пг/мл против 76,22 пг/мл ($p=0,006$) соответственно.

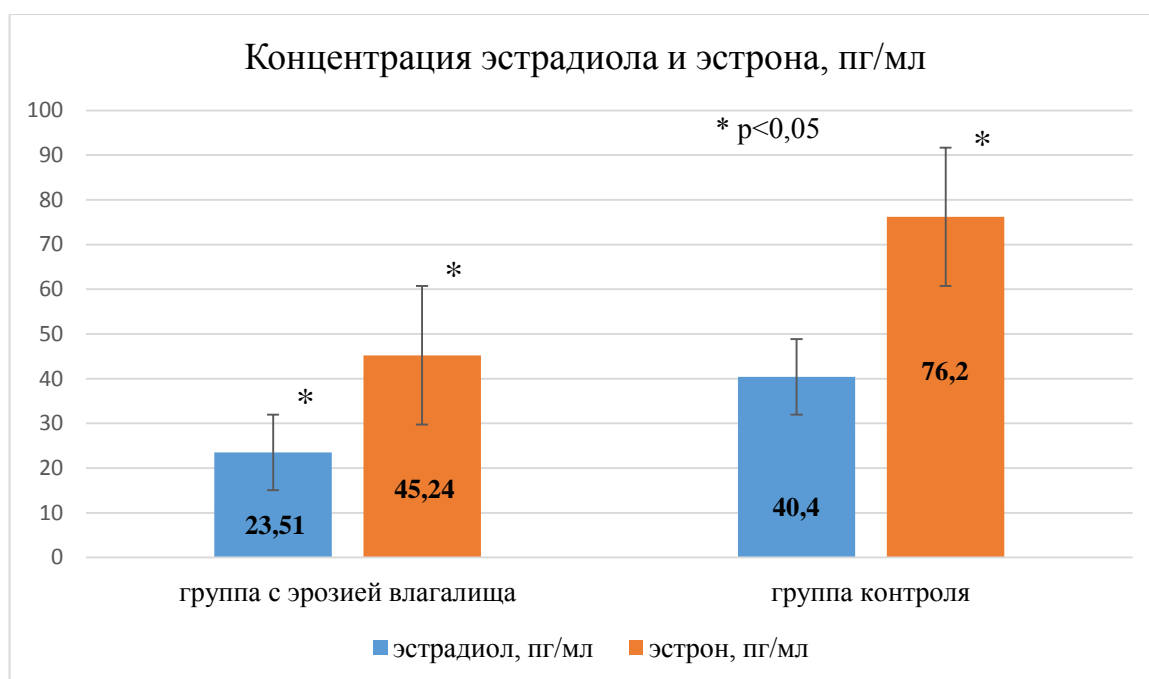


Рисунок 7 - Концентрация эстрадиола и эстрона в крови у женщин, пг/мл

Дефицит эстрогенов является важным патогенетическим фактором, запускающим пролиферацию и регенерацию тканей, в том числе слизистой оболочки влагалища. В настоящее время известно, что эстрогены обеспечивают пролиферацию и дифференциацию клеток эпителия, функционирование и митотическую активность фибробластов, усиление синтеза фибробластами коллагеновых и эластических волокон, регуляцию образования и деградации коллагена. Именно поэтому снижение уровня эстрогенов у женщины в постменопаузе можно рассмотреть в качестве фактора риска по образованию послеоперационных имплантат-ассоциированных осложнений, связанных с неполноценной эпителизацией в месте установки сетчатого протеза.

Необходимо отметить, что уровень эстрогена в крови выше, чем содержание эстрадиола $46,74 \pm 12,25$ пг/мл против $23,51 \pm 5,85$ пг/мл ($p = 0,091$).

3.2. Особенности микробиоты влагалища у женщин с осложнениями, обусловленными сетчатыми имплантатами

Проанализированы результаты исследования микробиоты половых путей пациенток с имплантат-ассоциированным осложнением в виде эрозии слизистой оболочки влагалища методом ПЦР Real-time.

При изучении структуры вагинальной микробиоты женщин с эрозиями слизистой оболочки влагалища выявлено критическое снижение показателя общей бактериальной массы $3,68 \pm 1,48$ ГЭ/мл против $5,48 \pm 1,44$ ГЭ/мл в группе контроля, $p < 0,05$. Обращает на себя внимание резко сниженное количество лактобацилл у женщин как с имплантат-ассоциированными осложнениями, так и без них у женщин послеоперационном периоде. В ходе изучения группы аэробных микроорганизмов *Сем. Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* статистически значимых различий между группой женщин с эрозией слизистой оболочки влагалища и контрольной группой выявлено не было (таблица 24).

При изучении облигатно-анаэробной флоры у пациенток с эрозией слизистой оболочки влагалища обнаружено статистически значимое увеличение количества *Lachnobacterium spp./ Clostridium spp* $3,15 \pm 1,41$ ГЭ/мл против $2,26 \pm 1,32$ ГЭ/мл ($p = 0,029$) и *Atopobium vaginae* $2,50 \pm 1,63$ ГЭ/мл против $0,51 \pm 0,86$ ГЭ/мл ($p = 0,001$) (таблица 24). В группе микоплазм отмечается статистически значимое увеличение количества *Mycoplasma spp.* и *Ureaplasma* у женщин в группе с имплантат-ассоциированными осложнениями. У пациенток с эрозией слизистой оболочки влагалища в изучаемом биотопе была статистически значимо повышена частота обнаружения *Candida spp.* в сравнении с группой контроля $3,06 \pm 1,43$ ГЭ/мл против $2,14 \pm 1,30$ ($p < 0,025$).

Таблица 24 - Состояние микробиоты влагалища у женщин с имплантат-ассоциированными осложнениями в сравнении с группой контроля

Показатели, ГЭ/мл	Группа с осложнениями (n=20)	Контрольная группа (n=30)	p-уровень
Общая бактериальная масса	3,68±1,48	5,48±1,44	p=0,001
<i>Lactobacillus spp.</i>	1,08±0,63	1,37±1,59	p=0,446
Сем. <i>Enterobacteriaceae</i>	2,89±2,02	3,08±1,46	p=0,703
<i>Streptococcus spp.</i>	3,05±1,66	3,31±1,53	p=0,584
<i>Staphylococcus spp.</i>	2,60±1,52	2,36±1,29	p=0,556
<i>Gardnerella vaginalis/</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>	3,62±1,48	3,99±1,98	p=0,477
<i>Eubacterium spp.</i>	3,47±1,65	3,49±1,76	p=0,967
<i>Sneathia spp./Leptotrihia spp./</i> <i>Fusobacterium spp.</i>	2,93±1,73	1,96±1,92	p=0,078
<i>Megasphaera spp./</i> <i>Veillonella spp./Dialister spp.</i>	3,22±1,63	2,39±1,71	p=0,096
<i>Prevotella bivia/Porphyromonas</i> <i>spp.</i>	2,45±1,79	2,44±1,88	p=0,985
<i>Lachnobacterium spp./</i> <i>Clostridium spp.</i>	3,15±1,41	2,26±1,32	p=0,029
<i>Mobiluncus</i> <i>spp./Corynebacterium spp.</i>	3,28±1,59	2,60±1,27	p=0,102
<i>Atopobium vaginae</i>	2,50±1,63	0,51±0,86	p=0,001
<i>Mycoplasma spp.</i>	2,77±1,65	0,27±0,65	p=0,001
<i>Ureaplasma (U.urealyticum + U.</i> <i>parvum)</i>	3,12±2,08	1,18±1,59	p=0,001
<i>Candida spp.</i>	3,06±1,43	2,14±1,30	p=0,025

Таким образом, можно говорить о выраженных дисбиотических изменениях микробиоты влагалища у женщин с имплантат-ассоциированными осложнениями.

У данного контингента больных в отделяемом влагалища критически снижено количество ОБМ и *Lactobacillus spp.* Преобладание *Lachnobacterium spp./ Clostridium spp.* и *Atopobium vaginae* в кластере облигатно-анаэробной флоры. Повышенное содержание дрожжеподобных грибов рода *Candida spp.*

3.3. Уровень цитокинов влагалища и sIgA у женщин при имплантат-ассоциированных осложнениях

Изучение показателей уровня цитокинов влагалища и секреторного IgA в содержимом влагалища у женщин с имплантат-ассоциированным осложнением в виде эрозии слизистой оболочки влагалища выявило некоторые особенности (таблица 25).

При исследовании уровня цитокинов в отделяемом влагалища у женщин с имплантат –ассоциированным осложнением в виде эрозии слизистой оболочки влагалища обращал на себя внимание статистически значимый более высокий показатель провоспалительного цитокина ИЛ-1 β в сравнении с группой женщин без эрозии 16,99 \pm 5,74 пг/мл против 4,81 \pm 7,23 пг/мл, (p=0,001).

Таблица 25 – Уровень цитокинов влагалища и sIgA у женщин при имплантат-ассоциированных осложнениях в сравнении с женщинами без эрозии слизистой оболочки влагалища

Показатели	Группа с осложнениями (n=20)	Контрольная группа 3 (n=30)	p-уровень
ИЛ-1 α , пг/мл	17,73 \pm 5,43	15,54 \pm 4,04	p=0,109
ИЛ-1 β , пг/мл	16,99 \pm 5,74	4,81 \pm 7,23	p=0,001
ИЛ-1RA, нг/мл	1,07 \pm 0,76	18,24 \pm 10,75	p=0,001
sIgA, г/л	0,13 \pm 0,12	0,33 \pm 0,26	p=0,002

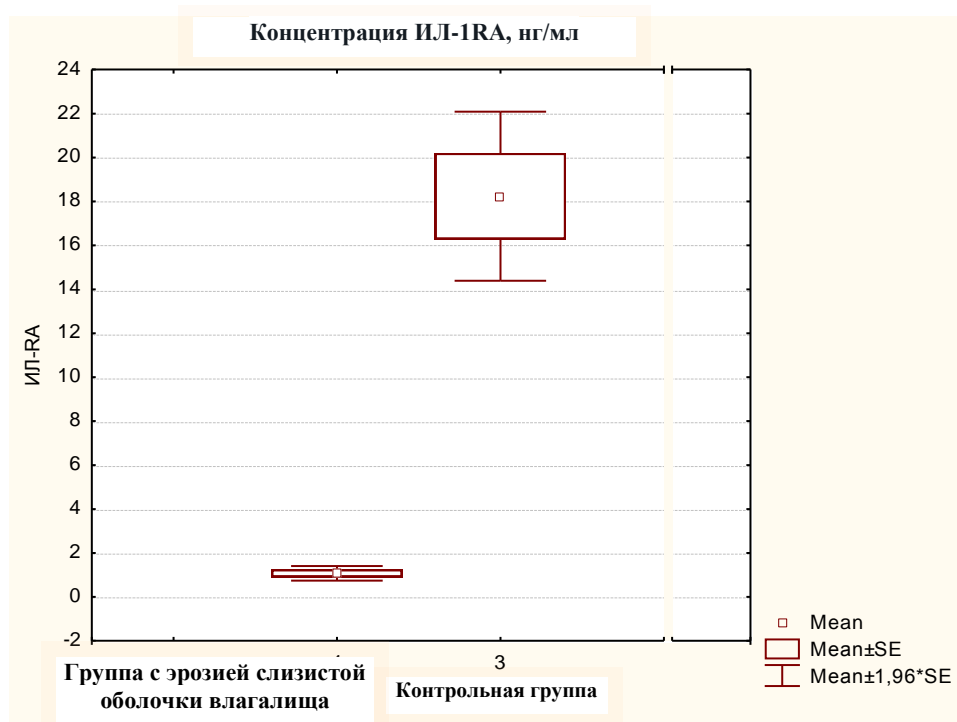


Рисунок 8- Концентрация противовоспалительного ИЛ- 1RA, нг/мл

Концентрация противовоспалительного ИЛ-1RA была достоверна ниже, чем у женщин без эрозии слизистой оболочки влагалища $1,07 \pm 0,76$ нг/мл против $18,24 \pm 10,75$ нг/мл, ($p=0,001$), (рисунок 8). При этом концентрация медиатора воспаления ИЛ-1 α в группах сравнения статистически значимо не отличалась $17,73 \pm 5,43$ пг/мл против $15,54 \pm 4,04$ пг/мл, ($p=0,109$).

Количество sIgA в вагинальном содержимом у женщин с осложнениями вагинальной хирургии было статистически значимо снижено $0,13 \pm 0,12$ г/л против $0,33 \pm 0,26$ г/л, ($p=0,002$).

3.4. Результаты гистологического и иммуногистохимического исследования слизистой оболочки влагалища женщин с имплантат-ассоциированными осложнениями

При гистологическом исследовании биоптатов стенки влагалища с эрозией слизистой оболочки в 100% случаев были выявлены морфологические признаки хронического воспаления. При этом в 90% случаев лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация была умеренной степени.

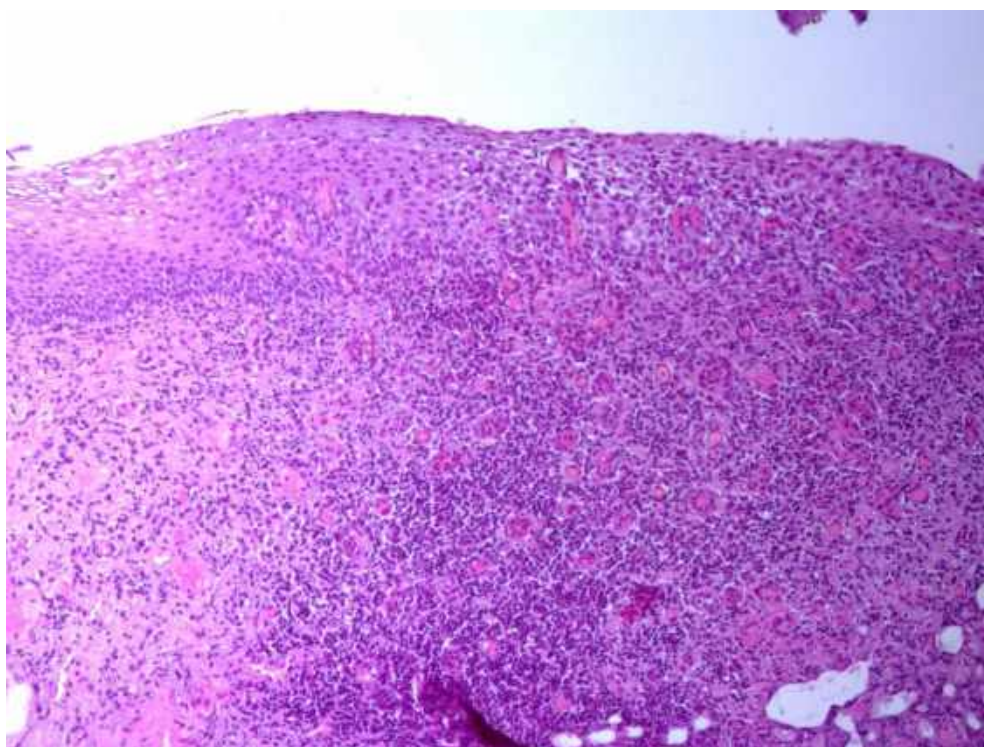


Рисунок 9 – Стенка влагалища. Воспалительный инфильтрат под многослойным плоским эпителием влагалища. Окраска гематоксилином и эозином, световая микроскопия $\times 100$

Проводя оценку морфологического состояния слизистой оболочки влагалища у женщин с имплантат-ассоциированными осложнениями в виде эрозии, были выявлены следующие характерные морфологические особенности: в 95% случаев ($n=19$) определялось нарушение архитектоники всех слоев многослойного плоского эпителия (МПЭ), в 75 % случаев ($n=15$) - полнокровие и тромбоз сосудов микроциркуляторного русла, в 70 % случаев ($n=14$) - гиалиноз соединительной ткани (рисунок 9, 10, 11).

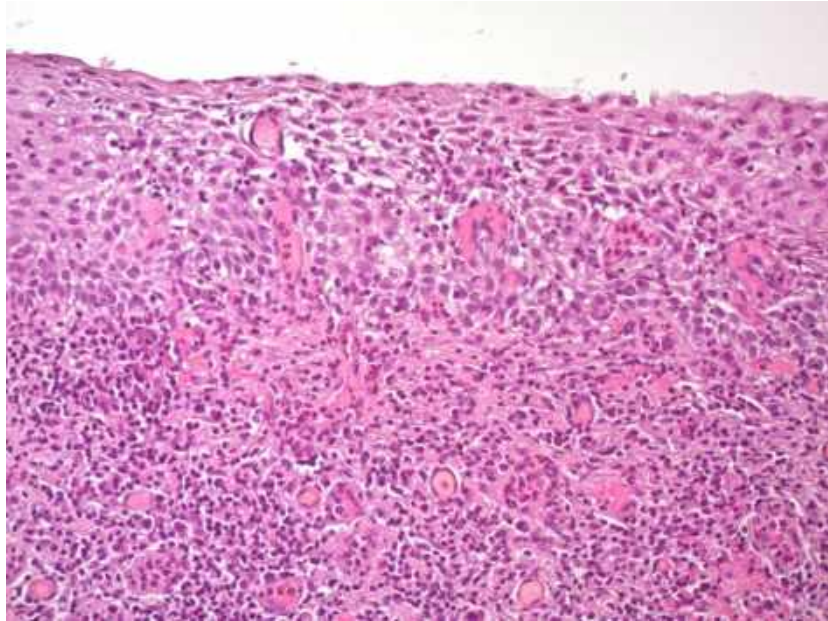


Рисунок 10 – Полнокровные сосуды. Окраска гематоксилином и эозином, световая микроскопия $\times 200$

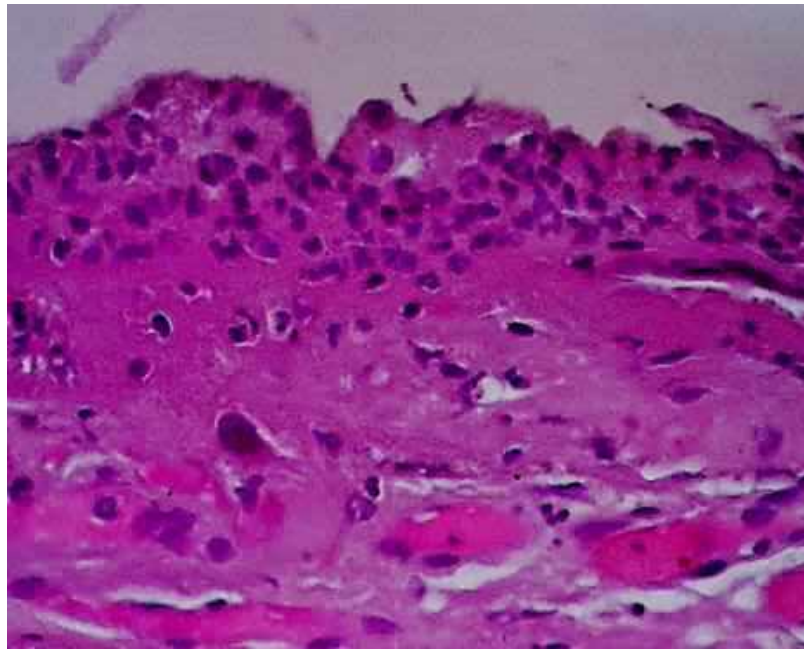


Рисунок 11 – Гиалиноз соединительной ткани. Окраска гематоксилином и эозином, световая микроскопия $\times 400$

Оценивания экспрессию эстрогеновых рецепторов в вагинальном эпителии у женщин с имплантат-ассоциированными осложнениями не выявлены статистически значимые различия в экспрессии ER α во всех слоях МПЭ (таблица 26). При этом у женщин с эрозией слизистой оболочки влагалища установлена статистически значимая более слабая экспрессия ER β в промежуточном слое МПЭ $9,90\pm 6,52\%$ против $23,63\pm 21,83\%$ в группе контроля, ($p=0,009$).

Таблица 26- Иммуногистохимические показатели экспрессии рецепторов к эстрогену α и β в различных слоях МПЭ у женщин обследованных групп (H-score, M \pm m, p)

Показатели	Группа с осложнениями (n=20)	Контрольная группа (n=30)	p-уровень
ER α в поверхностном слое	17,25 \pm 15,12	15,70 \pm 20,36	p=0,235
ER α в промежуточном слое	27,45 \pm 14,83	22,17 \pm 24,49	p=0,392
ER α в базальном слое	25,50 \pm 14,11	23,93 \pm 28,68	p=0,822
ER β в поверхностном слое	10,85 \pm 6,47	13,233 \pm 15,39	p=0,517
ER β в промежуточном слое	9,90 \pm 6,52	23,63 \pm 21,83	p=0,009
ER β в базальном слое	23,70 \pm 9,70	22,07 \pm 25,22	p=0,784

Таким образом, можно выделить основные характерные морфологические и иммуногистохимические особенности слизистой оболочки влагалища у женщин с имплантат- ассоциированными осложнениями: выраженная лимфоцитарная инфильтрация, тромбоз капиллярного русла, гиалиноз соединительной ткани и слабая экспрессия ER β в промежуточном слое влагалищного эпителия.

3.5. Правило прогноза риска возникновения эрозии влагалища у пациенток в постменопаузе перенесших оперативное лечение с использованием сетчатого имплантата

При определении риска формирования эрозии слизистой оболочки влагалища у женщин в постменопаузе необходим персонализированный подход.

На основании определения клиничко-анамнестических предикторов у пациенток с ПГ в постменопаузе с использованием дискриминантного анализа методом распознавания образов было сформулировано правило прогноза возникновения эрозии слизистой оболочки влагалища у пациенток перенесших оперативное лечение с использованием сетчатого имплантата. На основании дискриминантного анализа составлен рейтинг информативности признаков, который представлен в таблице 27. При этом выделены наиболее информативные признаки, увеличивающие или уменьшающие риск имплантат-ассоциированного осложнения. Для прогноза определяются следующие признаки: концентрация ИЛ-1 β , концентрация ИЛ-1RA, концентрация эстрадиола, длительность постменопаузы.

Таблица 27 - Информативность параметров, входящих в правило прогноза

Параметр	Степень информативности
Концентрация ИЛ-1 β	0,248658
Концентрация ИЛ-1RA	0,354766
Концентрация эстрадиола	0,12561
Длительность постменопаузы	0,47456

С учетом этих информативных признаков вычисляют прогностический индекс D по формуле:

$$D = 0,190 * x_1 - 0,091 * x_2 - 0,018 * x_3 + 0,056 * x_4 - 1,249$$

Где:

x_1 – концентрация ИЛ-1 β , пг/мл

x_2 – концентрация ИЛ-1RA, нг/мл

x_3 – концентрация эстрадиола, пг/мл

x_4 – длительность постменопаузы, лет

При $d > 0$ высокий риск эрозии слизистой оболочки влагалища при хирургической коррекции пролапса гениталий у женщин в постменопаузе
 при $d \leq 0$ низкий риск эрозии слизистой оболочки влагалища при хирургической коррекции пролапса гениталий у женщин в постменопаузе

Проведен ROC-анализ разработанного правила прогноза возникновения эрозии слизистой оболочки влагалища (рисунок 12). Показана максимальная площадь под ROC-кривой AUC $0,978 \pm 0,017$ 95%CL [0,944 – 1,0]; $p=0,001$ (таблица 28).

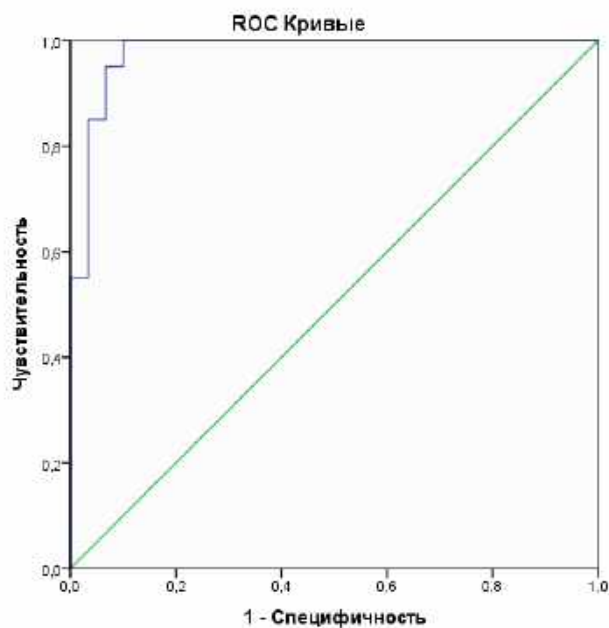


Рисунок 12 - Анализ ROC-кривой

Таблица 28 - Площадь под ROC-кривой AUC (Area Under Curve) для выбранных параметров

Область	Площадь под кривой дискр			
	Стандартная Ошибка ^a	Асимптотическая знч. ^b	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
,978	,017	1,320E-08	,944	1,000

Проверку устойчивости и работоспособности математической модели осуществляли методом скользящей экзаменационной выборки на 20 пациентках. Специфичность метода составляет 98 %, чувствительность – 94%.

Резюме

Исследование группы женщин с эрозиями слизистой оболочки влагалища выявило некоторые характерные особенности данной группы пациенток.

У женщин с имплантат - ассоциированным осложнением возраст наступления менопаузы меньше, а длительность постменопаузы больше, чем у женщин без эрозии влагалища. Уровень эстрадиола и эстрогена в крови меньше, чем у женщин без осложнений.

Обнаружено, что у женщин с эрозиями слизистой оболочки влагалища выявлено критическое снижение показателя общей бактериальной массы и резко сниженное количество лактобацилл. У пациенток с имплантат-ассоциированными осложнениями в изучаемом вагинальном биотопе была статистически значимо повышена частота обнаружения *Candida spp.* в сравнении с группой контроля.

Продемонстрировано, что у женщин с имплантат – ассоциированным осложнением в виде эрозии слизистой оболочки влагалища в отделяемом влагалища происходит увеличение провоспалительного цитокина ИЛ-1 β , снижение противовоспалительного ИЛ-1RA, а также уменьшение концентрации sIgA.

Наглядная морфологическая картина слизистой оболочки влагалища при имплантат-ассоциированном осложнении в виде эрозии влагалища – нарушение слоев многослойного плоского эпителия влагалища, выраженная лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация, полнокровие микроциркуляторного русла, гиалиноз соединительной ткани, а также сниженная экспрессия ER β в промежуточном слое МПЭ.

Материалы главы 3 опубликованы в следующих работах

1. Лазукина, М.В. Трёхкомпонентная терапия генитоуринарного менопаузального синдрома у пациенток с реконструкцией тазового дна сетчатым имплантатом / М.В. Лазукина, А.А.Михельсон // Материалы XII Международной (XXI

- Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. – 2017. – Москва (тезисы) – С. 22.
2. Лазукина, М.В. Локальная многокомпонентная терапия генитоуринарного синдрома у женщин с хирургической коррекцией пролапса гениталий сетчатым имплантатом / М.В. Лазукина, А.А. Михельсон // Материалы научно-практической конференции «Перинатальная медицина – от истоков к современности», посвященная 140-летию ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. – 2018. – Екатеринбург (тезисы) – С. 35-37.
 3. **Лазукина, М.В. Оценка вагинальной микробиоты у женщин с хирургической коррекцией пролапса гениталий / М.В. Лазукина, А.А. Михельсон, Г.Н. Чистякова, О.А. Мелкозёрова, И.И. Ремизова// Лечение и профилактика. – 2019. –Т.9(№ 2). – С.22-26.**
 4. Лазукина, М.В. Трёхэтапная терапия вагинального здоровья у женщин с пролапсом гениталий/ М.В. Лазукина, А.А. Михельсон // Материалы ХLI Итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова– 2019. – Москва (тезисы) – С.31-33.

ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ВЛАГАЛИЩА У ПАЦИЕНТОК С ПРОЛАПСОМ ГЕНИТАЛИЙ

4.1. Оценка показателей морфологической структуры слизистой оболочки влагалища на фоне проводимой предоперационной подготовки

Согласно дизайну исследования, для изучения морфологической структуры слизистой оболочки влагалища была произведена биопсия передней стенки влагалища во время операции у женщин с ПГ. Далее произведено сравнение результатов исследования биоптатов слизистой оболочки влагалища у пациенток, которым проводилась локальная предоперационная подготовка и у женщин без специальной подготовки.

У всех пациенток с ПГ влагалищная стенка имела типичное строение и была представлена слизистой, мышечной и адвентициальной оболочками (рисунок 13).

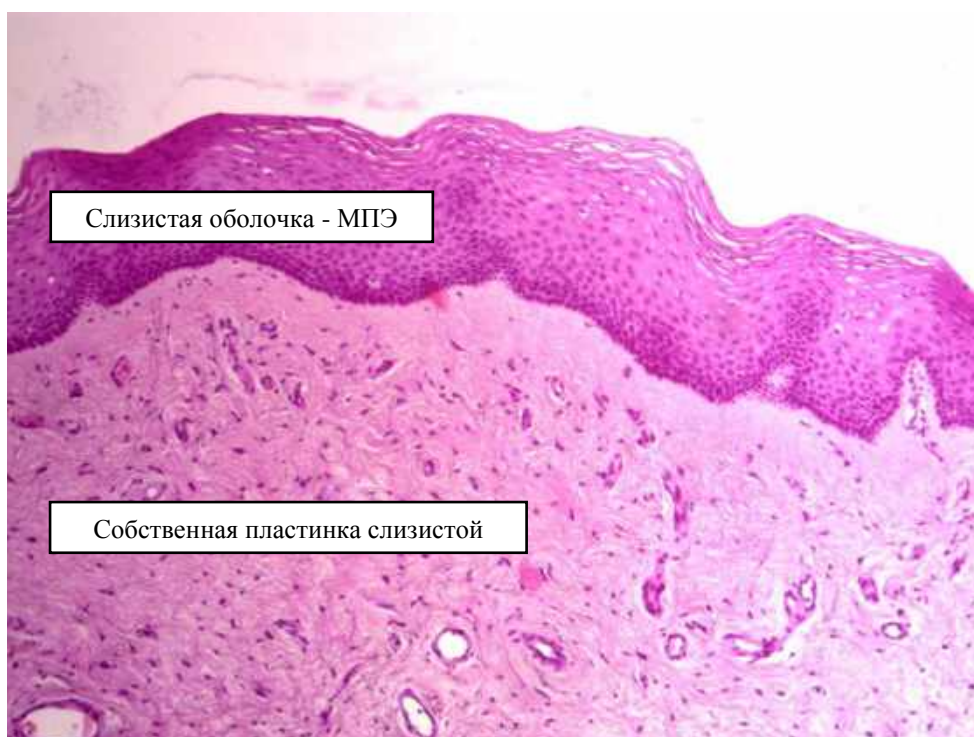


Рисунок 13 — Стенка влагалища. Окраска гематоксилином и эозином, световая микроскопия $\times 100$

Слизистая оболочка была выстлана многослойным плоским эпителием (МПЭ), состоящим из поверхностного (слизистого), промежуточного (гликогенсодержащего) и базального (митотически активного) слоев.

По результатам исследования биоптатов слизистой оболочки влагалища в группе с локальной подготовкой слизистой оболочки и без таковой до операции были обнаружены очевидные различия.

В 3 группе наблюдения абсолютно во всех биоптатах стенки влагалища (n=30) наблюдались морфологические признаки воспаления в виде плазмочитарно-лимфоцитарной инфильтрации. В то время как в 1 и во 2 группах мононуклеарная инфильтрация встречалась реже в 51,4 % (n=18) и 82,5 % (n=29) случаях соответственно. При этом в группе с локальной монотерапией эстриолом лимфоцитарные инфильтраты встречались статистически значимо чаще, чем в группе с применением эстриола, прогестерона и лактобактерий ($p < 0,001$). Локализация инфильтратов была чаще всего зарегистрирована в периваскулярной зоне и субэпителиальной зонах.

Степень инфильтрации мононуклеарами определялась как слабая, умеренная и выраженная. Слабая диффузная мононуклеарная инфильтрация наблюдалась в половине случаев у женщин, которым была проведена локальная подготовка половыми гормонами в сочетании с лактобактериями (n=9), в то время как в группе с монотерапией эстриолом в 31% случаев (n=9), без предоперационной подготовки в 16,6 % случаях (n=5). Более чем в 50% случаев во 2 (n=16) и в 3 (n=17) группах встречалась умеренная лимфоцитарная инфильтрация, одновременно с этим статистически значимо реже в 38,8% (n=7) случаев инфильтрация средней степени была у женщин в 1 группе ($p < 0,001$). Выраженная инфильтрация лимфоидными клетками статистически значимо чаще отмечалась у пациенток, которым не была проведена локальная предоперационная подготовка ($p < 0,001$). В образцах, взятых после местной подготовки влагалищной стенки реже установлена выраженная морфологическая реакция воспаления. Распределение степени выраженности мононуклеарной инфильтрации представлено на рисунке 14.

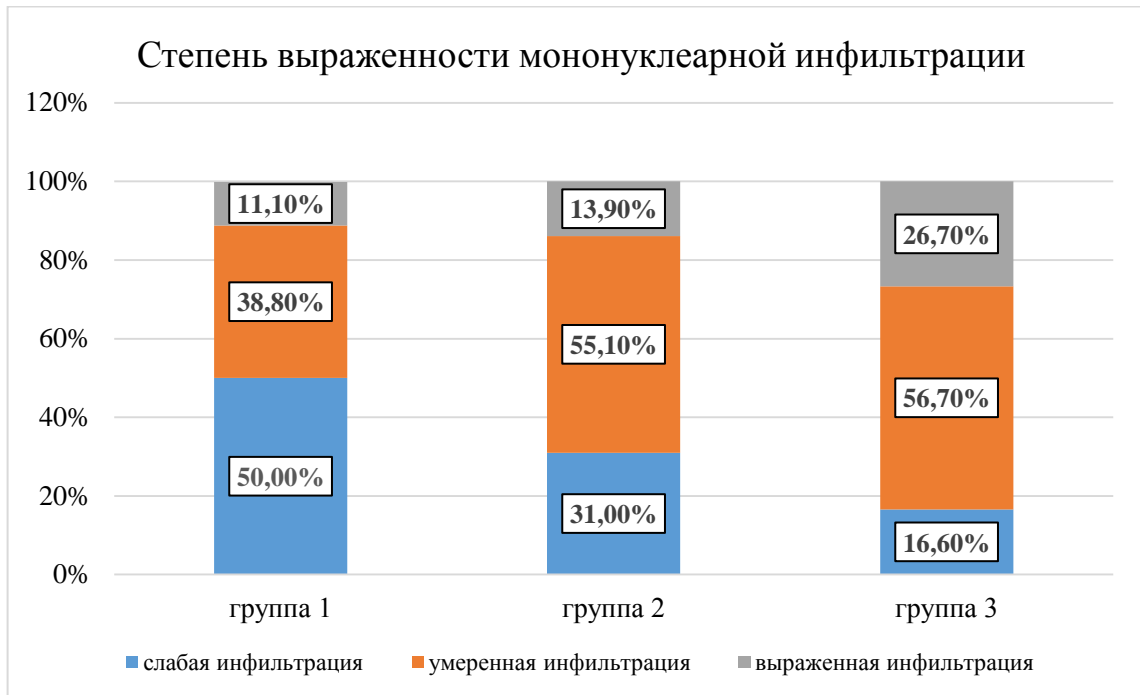


Рисунок 14 — Степень выраженности мононуклеарной инфильтрации

Наряду с морфологическими признаками хронического воспалительного процесса в тканях слизистой оболочки влагалища определялись морфологические показатели дистрофических процессов. Многослойный плоский эпителий с вакуольной дистрофией эпителиальных клеток, участками истончения наблюдался во всех группах наблюдения с разной частотой (рисунок 15).

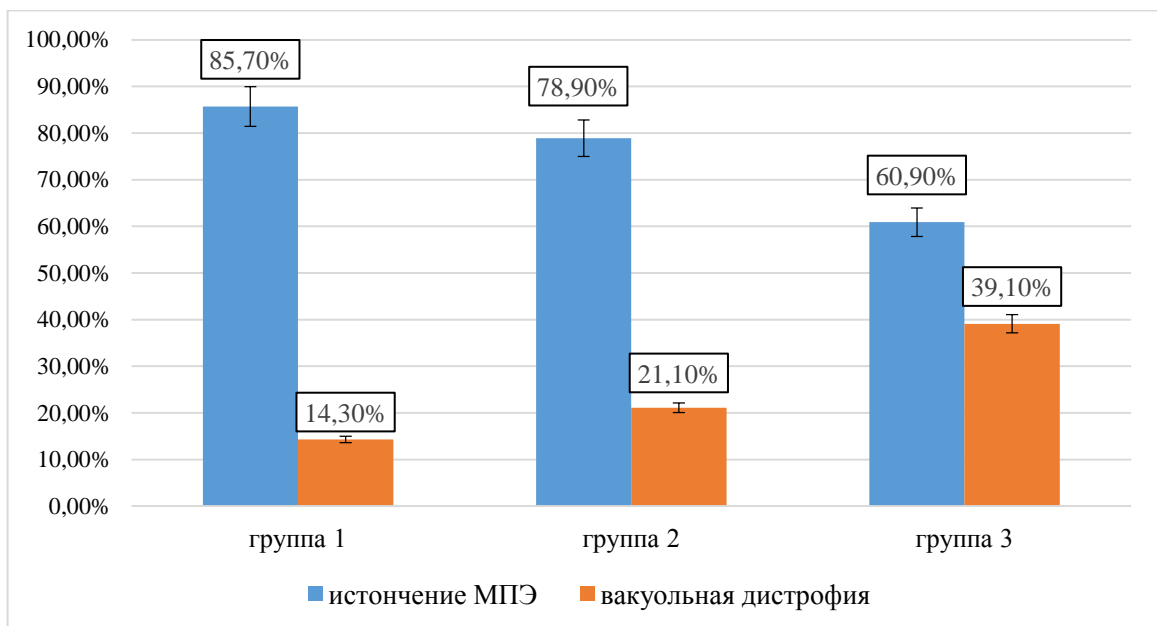


Рисунок 15 — Морфологические признаки эпителиальной дистрофии

Неравномерная толщина МПЭ с преобладанием истончения регистрировалась с одинаково высокой частотой в первой 85,7% (n=12) и во второй 78,9% (n=15) группе, в то время как в третьей группе уменьшение толщины покровного эпителия было выявлено в 60,9% (n=14), (рисунок 16).

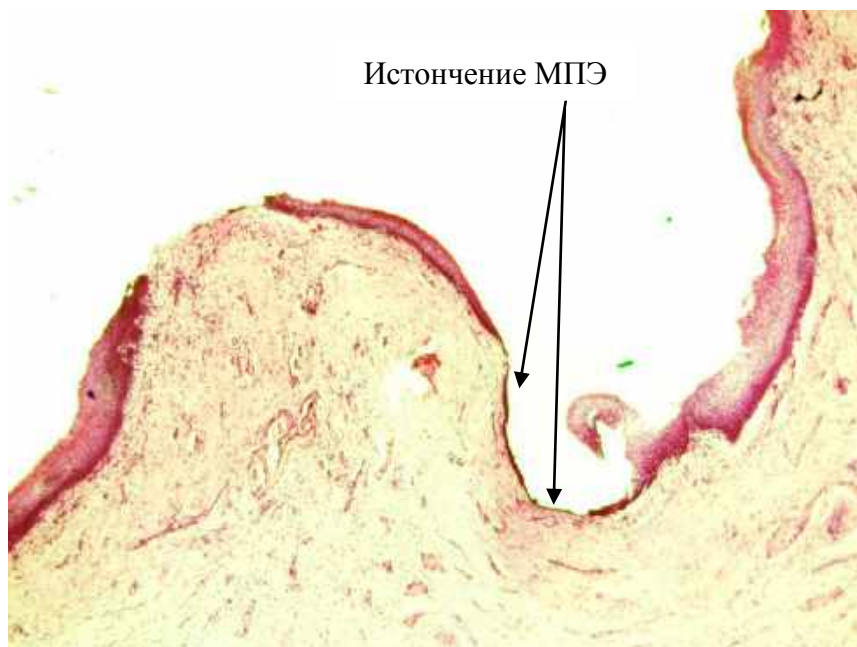


Рисунок 16 - Морфологическая картина стенки влагалища с участками истончения МПЭ. Окраска гематоксилин и эозином, световая микроскопия x 100

Внутриклеточный отек эпителиальных клеток с появлением в цитоплазме вакуолей наблюдался чаще в группе женщин, не получавших локальную предоперационную подготовку и наблюдался в 39,1 % случаев (n=9), (рисунок 17). При этом в 22,2 % случаев (n=2) у пациенток в 3 группе наблюдения определялся МПЭ с отдельными эпителиальными клетками в состоянии баллонной дистрофии, когда эпителиальная клетка максимально увеличена за счет выраженного внутриклеточного цитоплазматического отека с сохранением только оболочки клетки (рисунок 18). Очаговая вакуольная дистрофия эпителиальных клеток, при которой визуализируется морфологическая картина - вакуоль занимает почти всю клетку, оттесняя ядро к периферии, была меньше в 1 и 2 группе наблюдения 14,3% (n=2) и 21,10 % (n=4) соответственно. Именно при

дистрофических процессах в клетках промежуточного слоя МПЭ уменьшается количество гликогена, который является субстратом для лактобактерий.

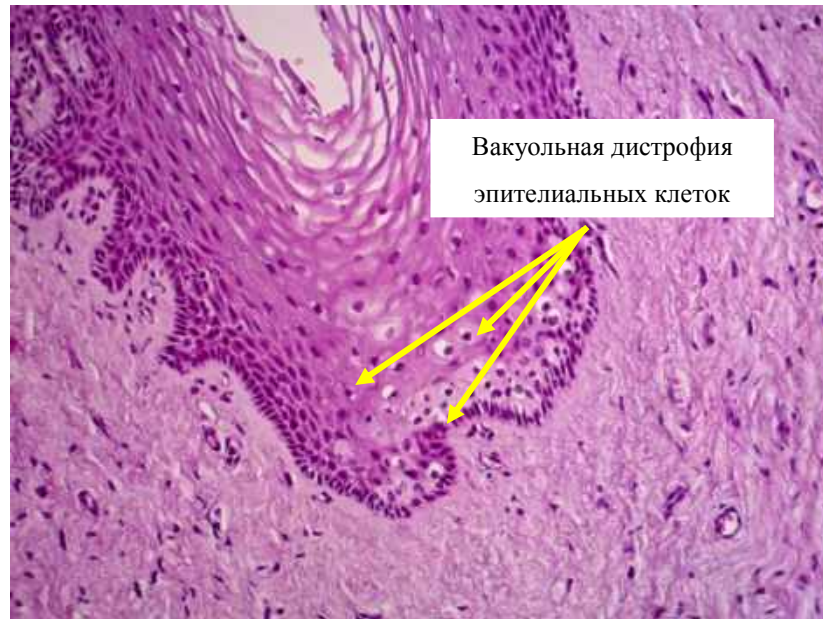


Рисунок 17 - Морфологическая картина стенки влагалища при ПГ III-IV стадии по POP-Q в постменопаузе. Видны клетки МПЭ с частичным цитолизом с образованием в цитоплазме вакуолей (вакуольная дистрофия), наполненных жидкостью. Окраска гематоксилин и эозином, световая микроскопия x 200



Рисунок 18 - Морфологическая картина стенки влагалища при ПГ III-IV стадии по POP-Q в постменопаузе. Видны клетки МПЭ с полным цитолизом с образованием в цитоплазме вакуолей (баллонная дистрофия), наполненных жидкостью. Окраска гематоксилин и эозином, световая микроскопия x 200

Морфологическая особенность строения плоского эпителия вагинальной стенки в виде акантотических тяжей наблюдалась во всех трех группах. Акантоз проявлялся морфологически в виде утолщения и увеличения числа рядов промежуточного слоя МПЭ с удлинением эпидермальных выростов, в некоторых случаях, проникающих глубоко в подлежащую строму (рисунок 19). В основе акантоза у женщин в постменопаузе на фоне дефицита как эстрогенов, так и прогестерона лежит замедление процессов дифференцировки клеток эпителия, когда продолжительность их жизни увеличивается.



Рисунок 19- Морфологическая картина стенки влагалища при ПГ III-IV стадии по POP-Q в постменопаузе. Видны высокие акантотические тяжи.
Окраска гематоксилин и эозином, световая микроскопия x 200

При гистологическом исследовании биоптатов тканей влагалища в нескольких случаях визуализировался такой патологический морфологический признак как участки ороговения МПЭ (рисунок 20).



Рисунок 20 - Морфологическая картина стенки влагалища при ПГ III-IV стадии по POP-Q в постменопаузе. Видны участки ороговения.

Окраска гематоксилин и эозином, световая микроскопия x 200

Роговой слой встречался во всех группах наблюдения с примерно одинаковой частотой. В 1 группе у 20% (n=7), во 2 группе у 22,8 % (n=8), в 3 группе у 26,7% (n=8). Участки ороговения состоят из роговых чешуек и построены из кератиновых фибрилл и аморфного электроплотного материала. Ороговение многослойного плоского эпителия влагалища у женщин с ПГ в постменопаузе можно объяснить формированием роговых чешуек на фоне вялотекущего хронического воспалительного процесса.

Таким образом, физиологический эстрогеновый и прогестероновый дефицит у женщин в постменопаузе вызывает нарушение процессов дифференцировки, а также пролиферации эпителия влагалища. Морфологические признаки дистрофии, слабо-умеренного хронического воспаления вне активности, объясняют проявление симптомов вагинальной атрофии, а также могут быть причиной неудовлетворительных результатов хирургического лечения ПГ у женщин в постменопаузе. При выполнении хирургической коррекции пролапса гениталий с использованием сетчатых имплантатов вагинальным доступом

производится линейный разрез слизистой оболочки влагалища с последующим ушиванием раны. Тем самым получается сопоставление тканей с нарушенной архитектурой, патологической пролиферацией и дифференцировкой клеток. Следовательно, в таком вагинальном эпителии повреждены процессы восстановления и эпителизации. При дистрофических процессах, когда происходит альтерация ультраструктур клеток, нарушается регенерация на молекулярном и ультраструктурном уровнях. Непосредственно поражение процессов молекулярного морфогенеза у женщин с ПГ в постменопаузе может лежат в патогенезе таких имплантат- ассоциированных осложнений как эрозия слизистой оболочки влагалища.

4.2. Иммуногистохимическая картина слизистой оболочки влагалища в зависимости от вида локальной предоперационной подготовки

По результатам ИГХ исследования биоптатов тканей влагалища, взятых во время оперативного лечения, нами была выявлена иммунопозитивная реакция на антитела к эстрогеновым рецепторам α и β , однако прослеживалась достоверная разница в степени их иммунореактивности и распределения в слизистой оболочки влагалища (таблица 29).

При исследовании экспрессии рецепторов к эстрогену α во всех слоях вагинального эпителия наблюдалась тенденция к большей степени экспрессии у женщин в группе, которым проводилась предоперационная подготовка с использованием половых гормонов и лактобактерий. Продемонстрировано статистически значимое увеличение уровня экспрессии ER α в поверхностном слое вагинального эпителия у женщин с трёхкомпонентной предоперационной подготовкой в сравнении с группой женщин, получавших монотерапию эстриолом ($62,17 \pm 4,53$ % против $43,11 \pm 4,88$ %; $p=0,006$) и в сравнении с контролем ($62,17 \pm 4,53$ % против $13,23 \pm 2,80$ % в контроле; $p=0,000004$) (рисунок 20).

Таблица 29 - Иммуногистохимические показатели экспрессии рецепторов к эстрогену α и β в различных слоях МПЭ у женщин обследованных групп (H-score, $M \pm m$, p)

Показатели	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=35)	Группа 3 (n=30)	p-уровень
ER α в поверхностном слое	62,17 \pm 4,53	43,11 \pm 4,88	13,23 \pm 2,81	P ₁₋₂ =0,006 P ₂₋₃ =0,001 P ₁₋₃ =0,001
ER α в промежуточном слое	50,78 \pm 4,58	43,86 \pm 5,09	23,63 \pm 3,99	P ₁₋₂ =0,316 P ₂₋₃ =0,001 P ₁₋₃ =0,003
ER α в базальном слое	48,17 \pm 5,28	42,49 \pm 5,53	22,07 \pm 4,61	P ₁₋₂ =0,459 P ₂₋₃ =0,001 P ₁₋₃ =0,007
ER β в поверхностном слое	39,00 \pm 4,33	31,57 \pm 4,61	15,70 \pm 3,72	P ₁₋₂ =0,244 P ₂₋₃ =0,001 P ₁₋₃ =0,011
ER β в промежуточном слое	41,60 \pm 4,64	40,20 \pm 5,16	22,17 \pm 4,47	P ₁₋₂ =0,841 P ₂₋₃ =0,004 P ₁₋₃ =0,012
ER β в базальном слое	39,14 \pm 4,71	41,34 \pm 5,84	23,93 \pm 5,24	P ₁₋₂ =0,770 P ₂₋₃ =0,034 P ₁₋₃ =0,032

Также обращает на себя внимание статистически значимая большая экспрессия ER α в поверхностном слое МПЭ у женщин, которые перед операцией использовали только препараты эстриола по сравнению с группой женщин без предоперационной подготовки 43,11 \pm 4,88 % против 13,23 \pm 2,80 %, (p=0,001)

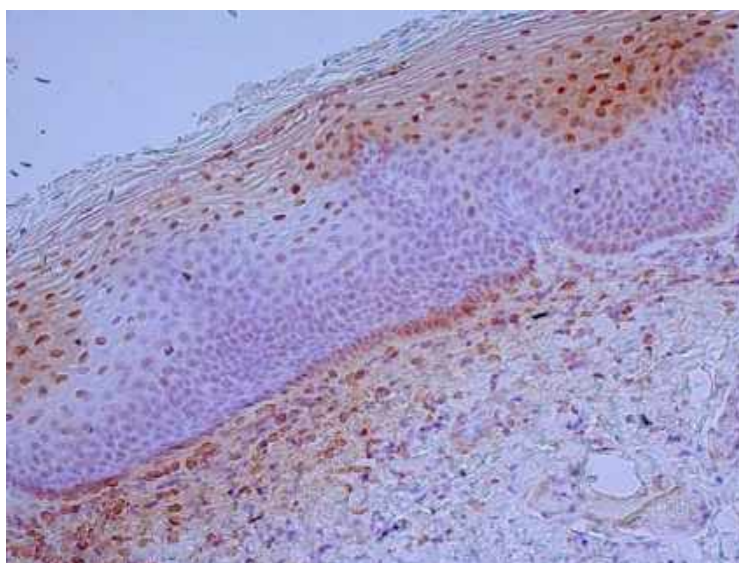


Рисунок 21 — Стенка влагалища. Выраженная экспрессия ER α в поверхностном слое. ИГХ-метод с антителами к эстрогену α , увелич. $\times 200$.

При исследовании образцов слизистой оболочки влагалища у женщин с ПГ III-IV стадии по POP-Q в постменопаузе обращает на себя внимание высокая экспрессия ER α в промежуточном слое эпителия в группах женщин, которым проводилась местная предоперационная подготовка ($50,77 \pm 4,58\%$ против $23,63 \pm 3,99\%$ в контроле; $p=0,003326$ в 1 группе и $43,86 \pm 5,09\%$ против $23,63 \pm 3,99\%$), статистически значимо превышающая контрольные значения (таблица 29). Статистически значимых различий в сравнении пациенток 1 и 2 группы выявлено не было, однако уровень экспрессии ER α в промежуточном слое был выше у пациенток 1 группы (рисунок 21).

Согласно данным рисунка 22, у женщин с ПГ в постменопаузе отмечена тенденция к снижению экспрессии ER α в базальном слое в сравнении с другими слоями вагинального эпителия. Статистически значимых различий при сравнении групп с подготовкой перед операцией выявлено не было $48,17 \pm 5,28\%$ против $42,49 \pm 5,53\%$ $p=0,459$.

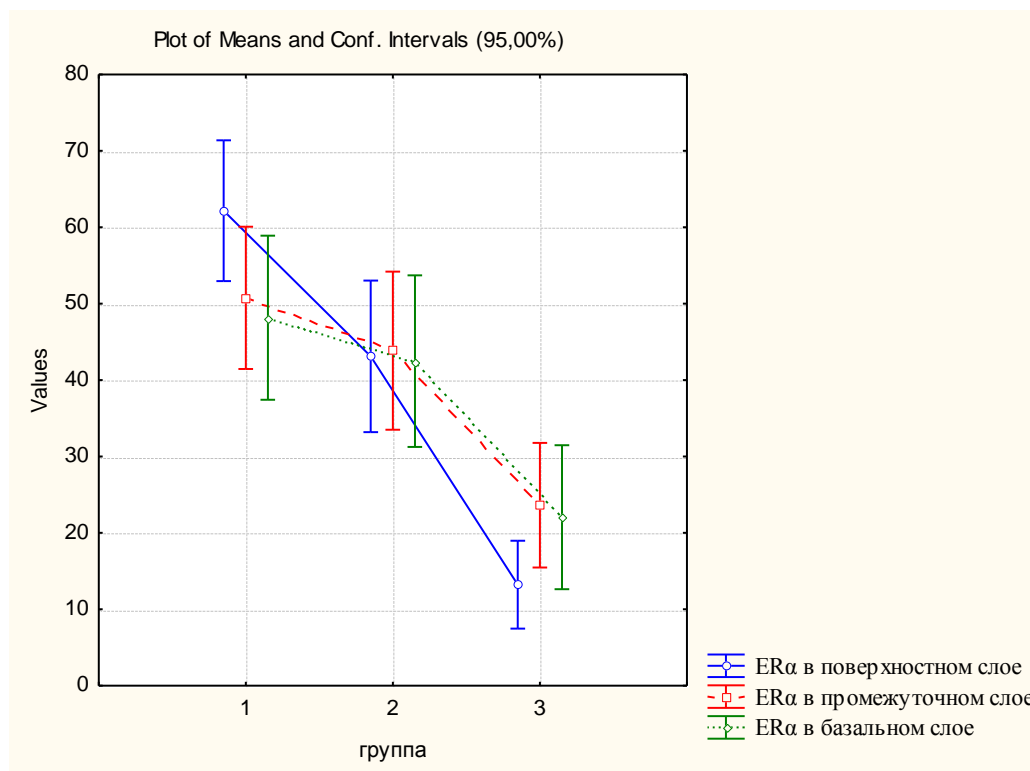


Рисунок 22 – Экспрессия ER α в вагинальном эпителии в исследуемых группах

Тем не менее выявлена умеренная экспрессия ER α в базальном слое обеих групп, статистически значимо превышающая контрольные значения как у женщин с терапией эстиролом, прогестероном и лактобактериями ($48,17 \pm 5,28\%$ против $22,07 \pm 4,61\%$, $p=0,007$), так и у женщин с монотерапией эстриолом ($42,49 \pm 5,53\%$ против $0,80 \pm 0,41\%$, $p=0,0005$).

Таким образом определяется наглядная иммуногистохимическая картина слизистой стенки влагалища: у женщин, которым не проведена до операционная локальная подготовка отмечена тенденция к снижению экспрессии ER α во всех слоях эпителия (рисунок 23), при этом высокая экспрессия ER α в базальном, промежуточном и поверхностных слоях определяется после комплексной предоперационной подготовки (рисунок 24).

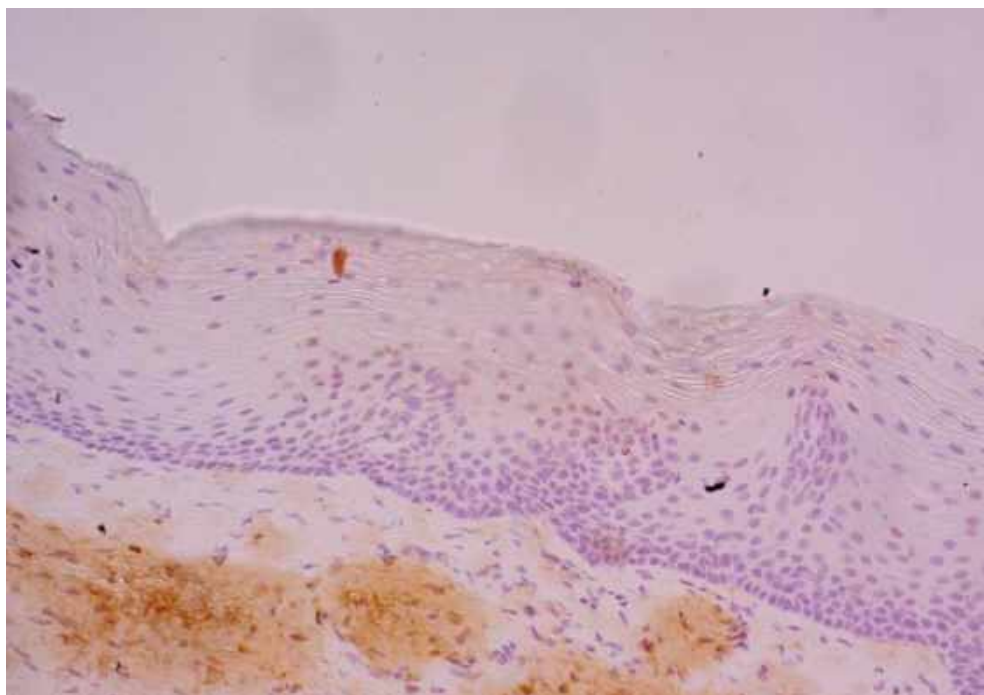


Рисунок 23 — Стенка влагалища. Очень слабая экспрессия ER α в эпителии влагалища пациенток контрольной группы.

ИГХ-метод с антителами к эстрогену α , увеличение $\times 200$

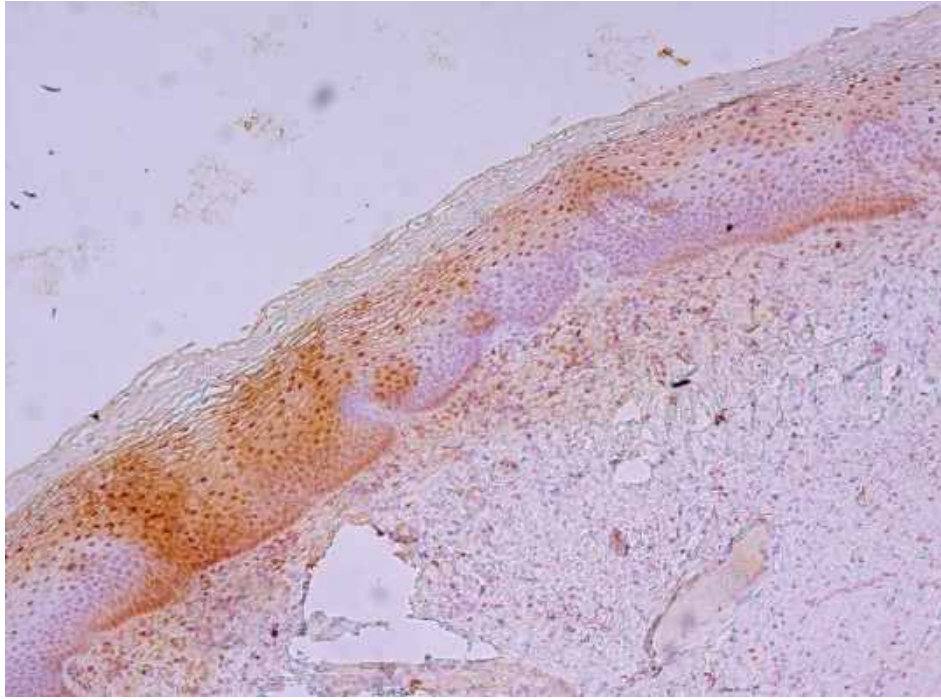


Рисунок 24 — Стенка влагалища. Выраженная экспрессия ER α в базальном, промежуточном и поверхностном слое у пациенток 1 группы.

ИГХ-метод с антителами к эстрогену α , увелич. $\times 100$.

После проведения лечения у женщин 1 группы отмечено статистически значимое увеличение экспрессии ER β во всех слоях влагалищного эпителия: в поверхностном слое $39,00 \pm 4,33\%$ против $15,70 \pm 3,718\%$ ($p=0,0109$), в промежуточном слое $41,60 \pm 4,64\%$ против $22,17 \pm 4,47\%$ ($p= 0,0117$), в базальном слое $39,14 \pm 4,70\%$ против $23,93 \pm 5,24\%$ ($p= 0,0323$), (рисунок 25).

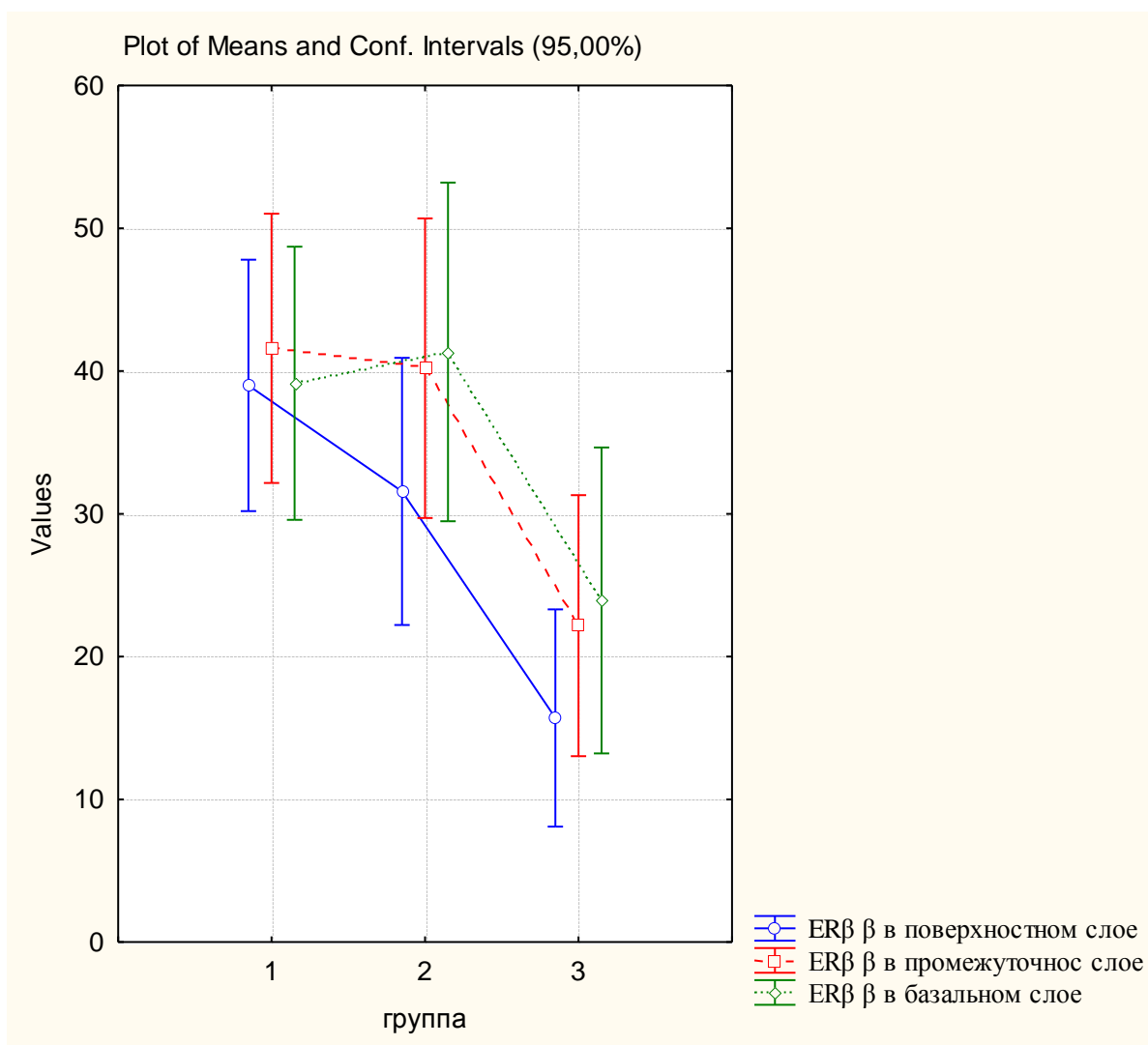


Рисунок 25 – Экспрессия ERβ в вагинальном эпителии в исследуемых группах

Согласно полученным результатам экспрессия ERβ в эпителии влагалища пациенток 1 и 2 групп не отличалась статистически значимо между собой. Несмотря на это, показатели экспрессии β эстрогеновых рецепторов в поверхностном и промежуточных слоях была больше в группе женщин с терапией локальными формами половых гормонов и лактобактерий (рисунок 26).

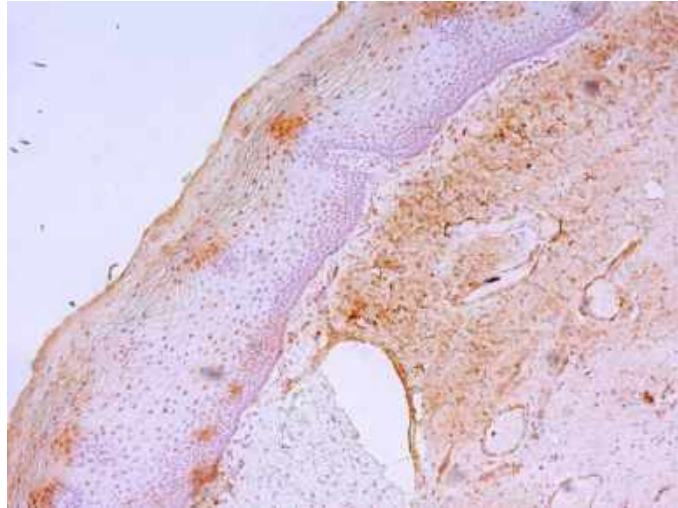


Рисунок 26 — Стенка влагалища. Экспрессия ERβ в преимущественно поверхностных слоях МПЭ влагалища.

ИГХ-метод с антителами к эстрогену β, увелич. ×100.

На фоне мототерапии эстроген-содержащими препаратами отмечено статистически значимое увеличение экспрессии ERβ во всех слоях эпителия влагалищной стенки: в поверхностном слое $31,57 \pm 4,60\%$ против $15,7 \pm 3,72\%$ ($p=0,0001$), в промежуточном слое $40,20 \pm 5,16\%$ против $22,17 \pm 4,47\%$ ($p=0,0039$), в базальном слое $41,343 \pm 5,84\%$ против $23,93 \pm 5,24\%$ ($p=0,0342$), (рисунок 27, 28, 29).

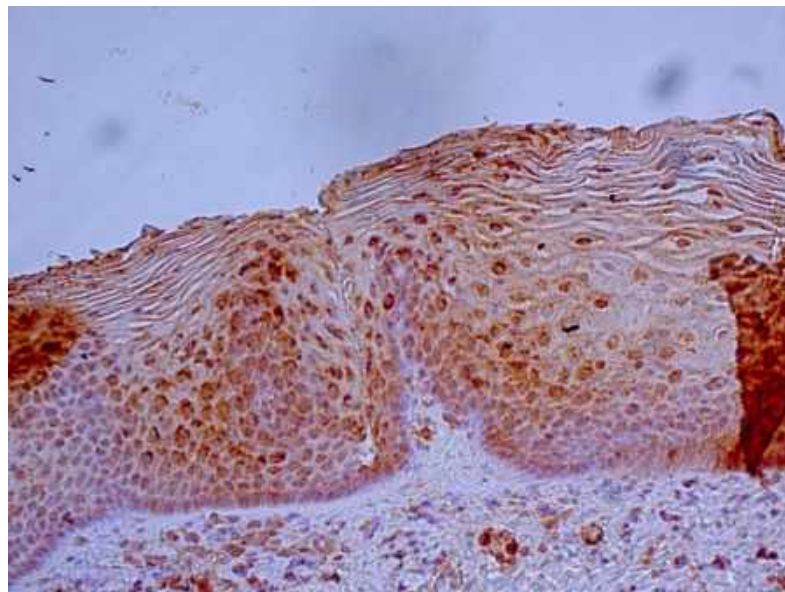


Рисунок 27 — Стенка влагалища. Выраженная экспрессия ERβ во всех слоях эпителия влагалищной стенки.

ИГХ-метод с антителами к эстрогену β, увелич. ×200.



Рисунок 28 — Стенка влагалища. Выраженная экспрессия ER β в МПЭ на фоне акантотических тяжей. ИГХ-метод с антителами к эстрогену β , увелич. $\times 100$.

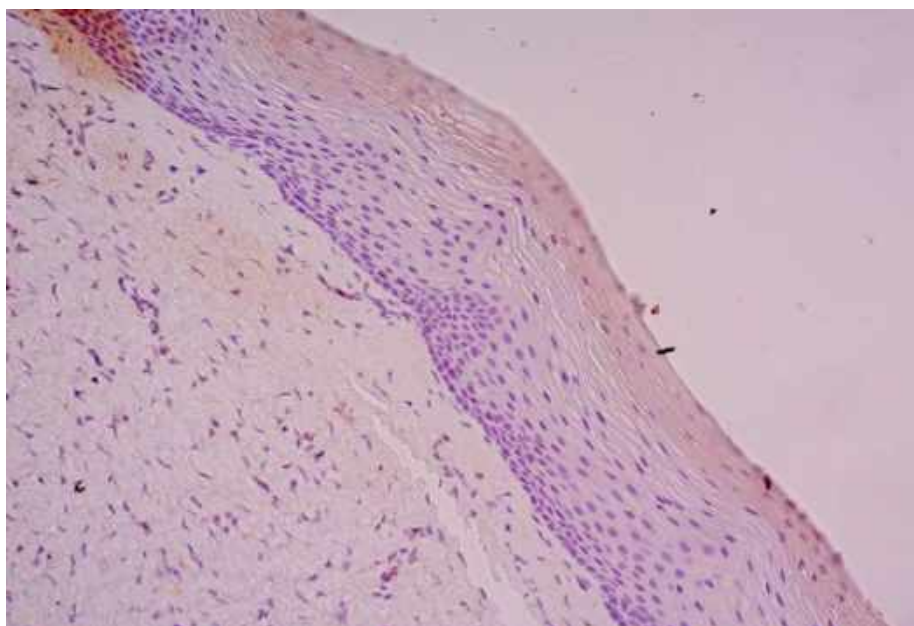


Рисунок 29 — Стенка влагалища. Слабая экспрессия ER β во всех слоях эпителия влагалищной стенки. ИГХ-метод с антителами к эстрогену β , увелич. $\times 200$.

4.3. Состояние микробиоты влагалища после локальной предоперационной подготовки в группах наблюдения

В динамике терапии отмечались значительные улучшения в структуре вагинального микробиома по данным теста «ФЕМОФЛОР-16» (таблица 30).

В группе наблюдения где проводилась комплексная предоперационная подготовка слизистой оболочки влагалища с эстриолом, прогестероном в сочетании с *L. casei rhamnosus* отмечалось статистически значимое доминирование лактофлоры в структуре микробиома влагалища. Количество *Lactobacillus spp.* в 1 группе статистически значимо превышает данный показатель во 2 и 3 группах на этапе, как до операции на фоне проведенной подготовки слизистой оболочки влагалища, так и через 3 месяца после операции. Количество лактобациллярной флоры у пациенток 1 группы на фоне проведения трехкомпонентной терапии статистически значимо увеличилось в сравнении с монотерапией эстриолом и пациенток без локальной подготовки к операции $6,64 \pm 0,18$ ГЭ/мл против $4,29 \pm 0,36$ ГЭ/мл ($p=0,01$), $6,64 \pm 0,18$ ГЭ/мл против $1,37 \pm 0,30$ ГЭ/мл ($p=0,01$). После оперативного лечения *Lactobacillus spp.* в 1 группе были в пределах нормальных значений в сравнении с данными 2 и 3 группы, где данный показатель был резко снижен (рисунок 30).

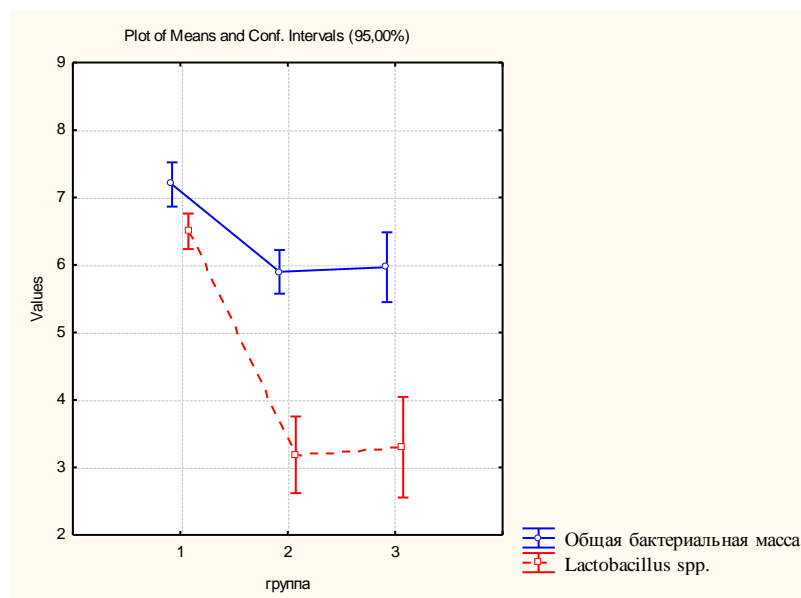


Рисунок 30 — ОБМ и *Lactobacillus spp.* после оперативного лечения

Таблица 30 – Динамика вагинальной микрофлоры до и после операции на фоне проведения разных видов локальной терапии

Показатели	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Р-уровень	
	до операции (1)	после операции (2)	до операции (3)	после операции (4)	до операции (5)	после операции (6)	до операции	после операции
Общая бактериальная масса (ОБМ), ГЭ/мл	7,07±0,15	7,19±0,16	6,25±0,20	5,90±0,16	5,48±0,27	5,97±0,25	p ₁₋₃ =0,001 p ₁₋₅ =0,001 p ₃₋₅ =0,022	p ₂₋₄ =0,001 p ₂₋₆ =0,001
Нормофлора, ГЭ/мл								
Lactobacillus spp.	6,64±0,18	6,50±0,13	4,29±0,36	3,19±0,28	1,37±0,30	3,30±0,37	p ₁₋₃ =0,001 p ₁₋₅ =0,001 p ₃₋₅ =0,022	p ₂₋₄ =0,001 p ₂₋₆ =0,001
Факультативно-аэробные микроорганизмы, ГЭ/мл								
Enterobacterium spp.	3,23±0,23	2,16±0,25	2,98±0,18	2,44±0,17	3,08±0,27	2,80±0,20	p>0,05	p>0,05
Streptococcus spp.	2,70±0,18	2,80±0,23	3,19±0,26	2,86±0,27	3,30±0,28	3,63±0,18	p>0,05	p ₂₋₆ =0,008 p ₄₋₆ =0,023
Staphylococcus spp.	2,87±0,13	2,51±0,31	3,13±0,14	1,86±0,19	2,36±0,24	2,35±0,17	p ₁₋₅ =0,053 p ₃₋₅ =0,005	p>0,05
Облигатно-анаэробные микроорганизмы, ГЭ/мл								
Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/ Porphyromonas spp.	4,36±0,29	3,78±0,30	3,88±0,28	3,94±0,33	3,99±0,37	2,93±0,24	p>0,05	p ₂₋₆ =0,036 p ₄₋₆ =0,020
Eubacterium spp.	4,25±0,23	3,30±0,21	3,84±0,26	2,16±0,29	3,49±0,33	1,12±0,14	p>0,05	p ₂₋₄ =0,002 p ₂₋₆ =0,001 p ₄₋₆ =0,004
Sneathia spp./Leptotrihia spp./Fusobacterium spp.	2,44±0,31	1,97±0,26	2,14±0,29	1,62±0,26	1,96±0,36	1,45±0,24	p>0,05	p>0,05
Megasphaera spp./Veilonella spp./Dialister spp.	3,72±0,24	2,06±0,24	2,92±0,24	1,75±0,24	2,39±0,32	1,95±0,26	p ₁₋₃ =0,022 p ₁₋₅ =0,001	p>0,05
Lachnobacterium spp./Clostridium spp.	3,09±0,26	2,55±0,25	2,45±0,20	2,58±0,32	2,26±0,24	2,64±0,23	p ₁₋₃ =0,058 p ₁₋₅ =0,025	p>0,05
Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.	3,64±0,22	2,20±0,23	3,51±0,27	2,38±0,23	2,60±0,24	2,78±0,22	p ₁₋₅ =0,002 p ₃₋₅ =0,015	p>0,05
Peptostreptococcus spp.	3,28±0,24	2,84±0,24	2,92±0,27	2,49±0,21	2,44±0,35	2,50±0,24	p ₁₋₅ =0,046	p>0,05
Atopobium vaginae	1,05±0,26	1,70±0,28	1,17±0,26	0,96±0,25	0,51±0,16	0,57±0,20	p ₃₋₅ =0,046	p ₂₋₄ =0,052 p ₂₋₆ =0,002
Микоплазмы, ГЭ/мл								
Mycoplasma (hominis+genitalium)	0,36±0,20	0,43±0,17	0,53±0,17	0,59±0,17	0,27±0,12	0,75±0,23	p>0,05	p>0,05
Ureaplasma (urealyticum+parvu)	2,26±0,43	0,48±0,15	2,30±0,40	0,61±0,24	1,18±0,30	0,83±0,28	p ₁₋₅ =0,054 p ₃₋₅ =0,035	p>0,05
Дрожжеподобные грибы, ГЭ/мл								
Candida spp.	1,17±0,17	0,35±0,09	1,24±0,20	2,44±0,25	2,14±0,25	2,78±0,26	p ₁₋₅ =0,001 p ₃₋₅ =0,005	p ₂₋₄ =0,001 p ₂₋₆ =0,001

При исследовании факультативно-аэробных микроорганизмов в группах наблюдения после выполнения операции, выявлено статистически значимое меньшее количество *Streptococcus spp.* в 1 группе в сравнении с 3 группой $2,80 \pm 0,23$ ГЭ/мл против $3,63 \pm 0,18$ ГЭ/мл ($p=0,008$), а также во 2 группе в сравнении с 3 группой $2,86 \pm 0,27$ ГЭ/мл против $3,63 \pm 0,18$ ГЭ/мл ($p=0,023$). Необходимо сказать, что показатели аэробных микроорганизмов были в пределы нормальных значений во всех группах наблюдения.

При проведении сравнительного анализа количества облигатно-анаэробных микроорганизмов перед операцией на фоне проводимой предоперационной подготовки выявлены статистически значимые различия некоторых микроорганизмов. *Megasphaera spp./Veilonella spp./Dialister spp.* обнаруживались в большем статистически значимом количестве в 1 группе в сравнении со 2 и 3 группами $3,72 \pm 0,24$ ГЭ/мл против $2,92 \pm 0,24$ ГЭ/мл ($p=0,02$), и против $2,39 \pm 0,32$ ГЭ/мл ($p=0,01$). Более высокая значимая концентрация *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.* и *Atopobium vaginae* у женщин после предоперационной подготовки была выявлена во 2 группе в сравнении с показателями 3 группы $3,51 \pm 0,27$ ГЭ/мл против $2,60 \pm 0,24$ ГЭ/мл ($p=0,015$) и $1,17 \pm 0,26$ ГЭ/мл против $0,51 \pm 0,16$ ГЭ/мл ($p=0,046$). Обнаружена статистически значимая большая концентрация *Lachnobacterium spp./Clostridium spp., Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.* и *Peptostreptococcus spp.* у пациенток 1 группы в сравнении с группой контроля $3,09 \pm 0,26$ ГЭ/мл против $2,26 \pm 0,24$ ГЭ/мл ($p=0,025$), $3,64 \pm 0,22$ ГЭ/мл против $2,60 \pm 0,24$ ГЭ/мл ($p=0,002$) и $3,28 \pm 0,24$ ГЭ/мл против $2,44 \pm 0,35$ ГЭ/мл ($p=0,046$). При проведении анализа сравнения количества облигатно-анаэробных микроорганизмов после операции в исследуемых группах выявлены статистически значимые различия нескольких микроорганизмов. Количество *Eubacterium spp.* и *Atopobium vaginae* после операции статистически значимо больше у женщин 1 группы в сравнении со 2 и 3 группами $3,30 \pm 0,21$ ГЭ/мл против $2,16 \pm 0,29$ ГЭ/мл ($p=0,002$) и против $1,12 \pm 0,14$ ГЭ/мл ($p=0,001$); $1,70 \pm 0,28$ ГЭ/мл против $0,96 \pm 0,25$ ГЭ/мл ($p=0,052$) и против $0,57 \pm 0,20$ ГЭ/мл ($p=0,002$). При сравнении количества

Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/ Porphyromonas spp. в исследуемых группах, было установлено у женщин 3 группы количество данного микроорганизма статистически значимо меньше, чем в 1 и во второй группе $2,93 \pm 0,24$ ГЭ/мл против $3,78 \pm 0,30$ ГЭ/мл ($p = 0,036$) и против $3,94 \pm 0,33$ ГЭ/мл ($p = 0,020$) соответственно. При этом важно подчеркнуть, что количество облигатно-анаэробных микроорганизмов в исследуемых группах не превышало значений границ нормы.

При изучении группы Микоплазм, не обнаружено статистически значимых различий в группах наблюдения, как до, так и после операции. Выявлен статистически значимый меньший уровень *Ureaplasma (urealyticum+parvu)* в контрольной группе пациенток в сравнении с 1 и 2 группами $1,18 \pm 0,30$ ГЭ/мл против $2,26 \pm 0,43$ ГЭ/мл ($p = 0,054$) и против $2,30 \pm 0,40$ ГЭ/мл ($p = 0,035$) соответственно. После оперативного лечения при изучении динамики микоплазм значимых различий в группах наблюдения выявлено не было.

Сравнительная характеристика *Candida spp.* как до, так и после оперативного лечения в группах наблюдения выявила статистически значимое меньшее количество дрожжеподобных грибов в 1 группе в сравнении со 2 и 3 группой (таблица 30).

Обнаружено, что после проведенной предоперационной подготовки количество *Candida spp.* в 1 и 2 группе было статистически значимо более низким в сравнении с группой контроля $1,17 \pm 0,17$ ГЭ/мл против $2,14 \pm 0,25$ ГЭ/мл и $1,24 \pm 0,20$ ГЭ/мл против $2,14 \pm 0,25$ ГЭ/мл

Сравнительная характеристика *Candida spp.* перед оперативным лечением в группах наблюдения выявило статистически значимое меньшее количество дрожжеподобных грибов в 1 группе в сравнении со 2 и 3 группой $1,18 \pm 0,30$ ГЭ/мл против $2,26 \pm 0,43$ ГЭ/мл ($p = 0,001$) и против $2,30 \pm 0,40$ ГЭ/мл ($p = 0,005$). Количество дрожжеподобных грибов рода *Candida spp.* после оперативного лечения оставалось статистически значимо меньшим в группах с использованием локальных форм половых гормонов – в 1 группе $0,35 \pm 0,09$ ГЭ/мл ($p = 0,001$), во 2 группе $2,44 \pm 0,25$ ГЭ/мл ($p = 0,001$), в 3 группе $2,78 \pm 0,26$ ГЭ/мл.

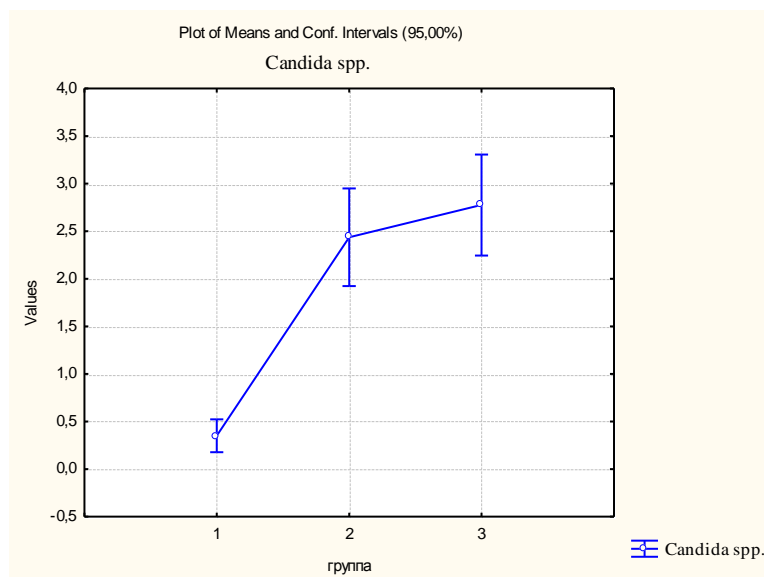


Рисунок — 31 Сравнительная характеристика *Candida spp.* после оперативного лечения в группах наблюдения

4.4. Сравнительный анализ уровня цитокинов и sIgA влагалища после проведения различных видов местной предоперационной подготовки

Исследуя динамику иммунного профиля влагалища, нами были оценены концентрации провоспалительных ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , противовоспалительного ИЛ-1RA, а также sIgA на фоне проводимой предоперационной подготовки, а также через 3 месяца после оперативного лечения.

Таблица 31 – Иммунологические показатели влагалища у женщин с пролапсом гениталий III-IV стадии по POP-Q в постменопаузе до оперативного лечения (M \pm m, p)

Показатели	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=35)	Группа 3 (n=30)	p-уровень
ИЛ-1 α , пг/мл	2,43 \pm 0,21	10,24 \pm 0,55	15,54 \pm 0,74	p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001
ИЛ-1 β , пг/мл	4,99 \pm 0,86	11,33 \pm 1,60	7,19 \pm 1,32	p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ =0,158 p ₂₋₃ =0,054
ИЛ-1RA, нг/мл	24,33 \pm 1,93	24,22 \pm 2,08	18,24 \pm 1,96	p ₁₋₂ =0,970 p ₁₋₃ =0,031 p ₂₋₃ =0,043
sIgA, г/л	0,66 \pm 0,05	0,36 \pm 0,06	0,33 \pm 0,05	p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,734

При сравнении показателей провоспалительных цитокинов в группах наблюдения на этапе до операции после проведенной локальной подготовки выявлена тенденция к увеличению ИЛ-1 α и ИЛ-1 β в группе контроля. Обнаружена более низкая статистически значимая концентрация ИЛ-1 α у пациенток с комплексной предоперационной подготовкой в сравнении с пациентками, предоперационная подготовка которым не проводилась или проводилась с использованием только эстроген-содержащих препаратов $2,43 \pm 0,21$ пг/мл против $15,54 \pm 0,74$ пг/мл $p=0,001$ и $2,43 \pm 0,21$ пг/мл против $10,24 \pm 0,55$ пг/мл $p=0,001$ (таблица 31). При этом концентрация ИЛ-1 α у пациенток без предоперационной подготовки была статистически значимо выше чем у пациенток с локальной подготовкой эстрогенами $15,54 \pm 0,74$ пг/мл против $10,24 \pm 0,55$ пг/мл $p=0,001$.

Содержание провоспалительного ИЛ-1 β в вагинальных смывах после предоперационной подготовки локальными формами эстрогена, прогестерона и лактобактериями было статистически значимо ниже чем у женщин с монотерапией эстрогенами $4,99 \pm 0,86$ пг/мл против $11,33 \pm 1,60$ пг/мл $p=0,001$. Одновременно с этим концентрация ИЛ-1 β у женщин без предоперационной подготовки была ниже чем у пациенток с терапией эстрогенами до операции $4,99 \pm 0,86$ пг/мл против $7,19 \pm 1,32$ пг/мл $p=0,158$. При сравнении ИЛ-1 β у пациенток 2 и 3 группы была выявлена статистически значимо меньшая концентрация провоспалительного цитокина у женщин без подготовки к оперативному лечению $11,33 \pm 1,60$ против $7,19 \pm 1,32$ $p=0,054$.

На фоне применения предоперационной подготовки у пациенток 1 и 2 групп произошло статистически значимое увеличение концентрации противовоспалительного ИЛ-1RA ($p < 0,05$). При этом статистически значимых изменений в концентрации ИЛ-1RA между 1 и 2 групп наблюдения выявлено не было.

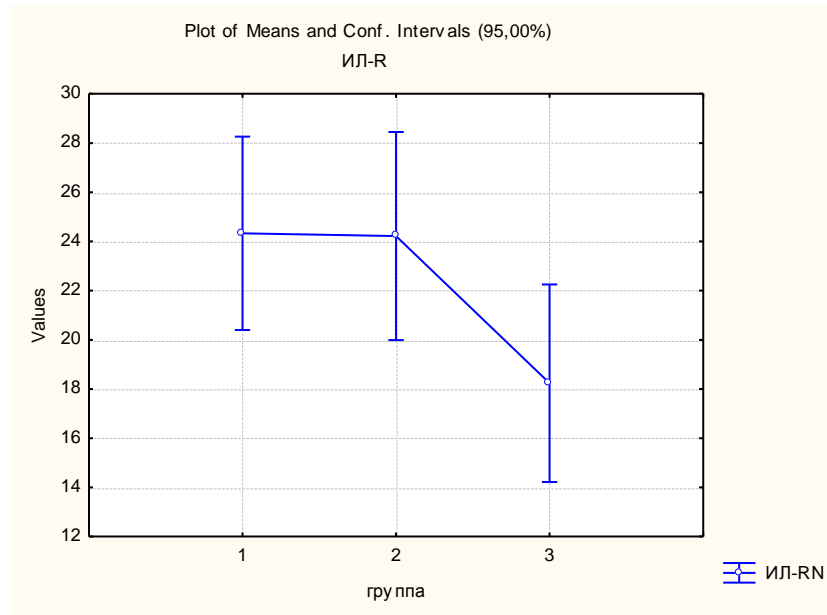


Рисунок 32 – Концентрация sIgA в группах после проведения предоперационной подготовки

В вагинальном секрете отмечалось статистически значимое увеличение уровня секреторного IgA у женщин, которым проведена подготовка вагинального эпителия перед операцией с использованием локальных форм половых гормонов и лактобактерий (рисунок 32).

Так в 1 группе концентрация sIgA $0,66 \pm 0,05$ пг/мл против $0,36 \pm 0,06$ пг/мл во 2 группе $p=0,001$ и $66 \pm 0,05$ пг/мл против $0,33 \pm 0,05$ пг/мл в группе контроля $p=0,001$ (рисунок 33).

Вместе с тем концентрация секреторного иммуноглобулина А статистически значимо не отличалась в группе с моно подготовкой эстриолом и группой без предоперационной подготовки $0,36 \pm 0,06$ г/л против $0,33 \pm 0,05$ г/л , $p>0,05$.

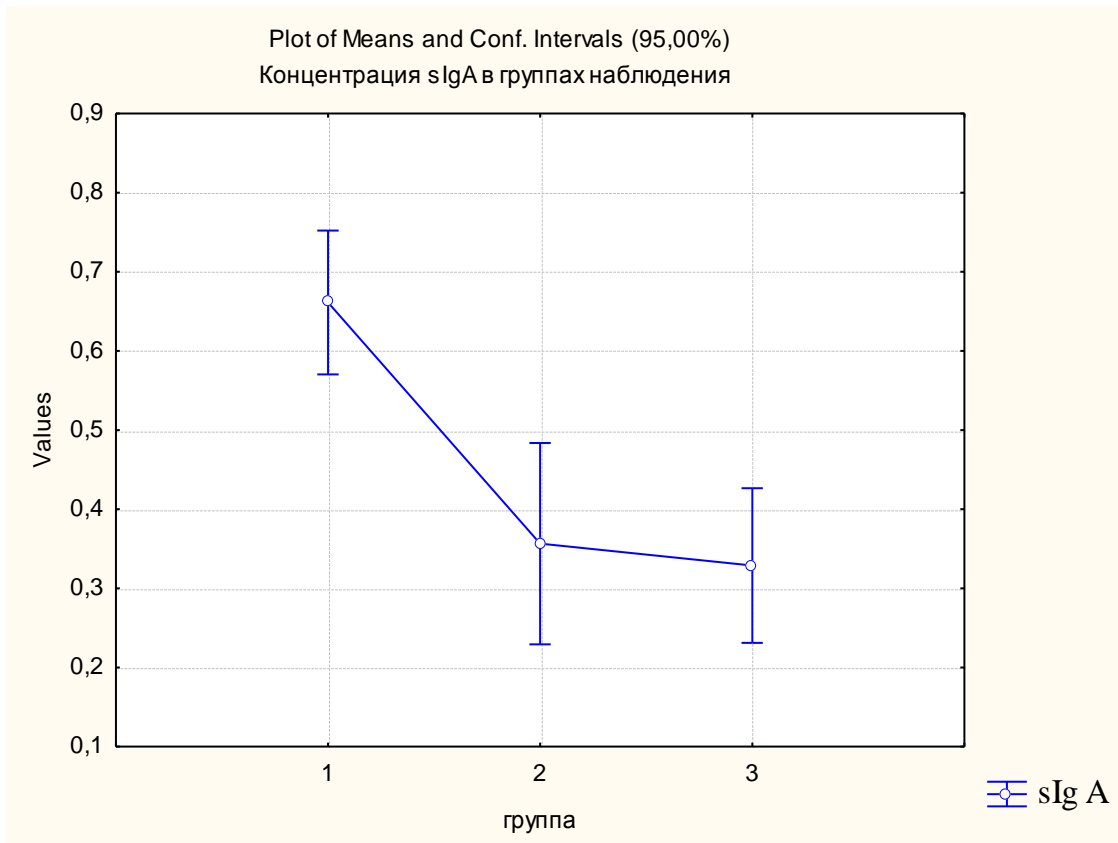


Рисунок 33 – Концентрация sIgA в группах после проведения предоперационной подготовки

Таким образом, у женщин, которым проводилась предоперационная подготовка с использованием локальных форм эстриола, прогестерона и лактобактерий произошло увеличение количества секреторного иммуноглобулина класса А. Большие концентрации sIgA на этапе до оперативного лечения могут обеспечить снижение числа инфекционных осложнений после операции, за счет уникальной способности sIgA сдерживать процессы адсорбции и адгезии бактерий и вирусов к многослойному эпителию слизистой оболочки влагалища.

Оценивая динамику уровня цитокинов влагалища на фоне проведения трехкомпонентной предоперационной терапии выявлены статистически значимые более низкие показатели местных индикаторов воспаления (ИЛ-1 α и ИЛ-1 β). Статус цитокинового профиля влагалища у женщин с пролапсом гениталий до проведения оперативного лечения во многом может определить результаты

хирургической коррекции, влияя на развитие и регуляцию неспецифической иммунитета.

На следующем этапе через 3 месяца после оперативного лечения у женщин групп наблюдения в смывах влагалища определяли уровень ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-1RA, sIgA. Обнаружено отсутствие достоверных изменений ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-1RA у женщин обеих групп с проведенной локальной терапией между собой ($p > 0,05$). Однако после проведения предоперационной подготовки и назначения местных форм половых гормонов в сочетании с лактобактериями после операции в сравнении с группой женщин без локальной терапии отмечена достоверная тенденция к снижению ИЛ-1 α $6,20 \pm 0,45$ пг/мл против $15,54 \pm 0,74$ пг/мл, $p = 0,016$.

Таблица 32 – Иммунологические показатели содержимого влагалища у женщин с пролапсом гениталий III-IV степени по POP-Q в постменопаузе через 3 месяца после оперативного лечения ($M \pm m$, p)

Показатели	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=35)	Группа 3 (n=30)	p-уровень
ИЛ-1 α , пг/мл	$6,20 \pm 0,45$	$6,18 \pm 0,682$	$15,54 \pm 0,74$	$p_{1-2} = 0,981$ $p_{1-3} = 0,016$ $p_{2-3} = 0,050$
ИЛ-1 β , пг/мл	$16,65 \pm 1,50$	$12,81 \pm 1,55$	$6,36 \pm 1,11$	$p_{1-2} = 0,079$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,002$
ИЛ-1RA, нг/мл	$21,23 \pm 1,70$	$25,63 \pm 2,06$	$21,07 \pm 1,88$	$p_{1-2} = 0,103$ $p_{1-3} = 0,951$ $p_{2-3} = 0,112$
sIgA, г/л	$0,76 \pm 0,06$	$0,28 \pm 0,06$	$0,39 \pm 0,06$	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,115$

Материалы главы 4 опубликованы в следующих работах

1. Лазукина, М.В. Альянс гормонов и лактобактерий в терапии генитоуринарного менопаузального синдрома у женщин с хирургической коррекцией пролапса гениталий/ М.В. Лазукина, А.А. Михельсон, О.А. Мелкозерова // Материалы научно-практической конференции

- «Современные тренды развития репродуктивной и перинатальной медицины». – 2018. – Екатеринбург (тезисы). – С. 58-61.
2. **Михельсон, А.А. Трёхкомпонентная локальная терапия генитоуринарного менопаузального синдрома у женщин с хирургической коррекцией пролапса гениталий /А.А. Михельсон, М.В. Лазукина, О.А. Мелкозёрова, Д.В. Полянин // Российский вестник акушера-гинеколога – 2019. –Т. 19(№ 2). – С.76-82.**
 3. Лазукина, М.В. Изучение вагинальной микробиоты у женщин с хирургической коррекцией пролапса гениталий в постменопаузе / М.В. Лазукина, А.А. Михельсон, Г.Н. Чистякова, О.А. Мелкозёрова, И.И. Ремизова // **Материалы V Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвященной 75-летию Победы в Великой Отечественной войне, 90-летию УГМУ и 100-летию медицинского образования на Урале. – 2020. – Екатеринбург (тезисы)— Том 1. – С.7-13.**
 4. **Лазукина, М.В. Влияние предоперационной подготовки на архитектуру влагалища женщин с пролапсом гениталий тяжелой степени в постменопаузе / М.В. Лазукина, А.А. Михельсон, Н.В. Башмакова, О.А. Мелкозёрова, Г.Н. Чистякова, А.А. Гришкина // Гинекология. Влияние предоперационной подготовки на архитектуру влагалища женщин с пролапсом гениталий тяжелой степени в постменопаузе. – 2020. – Т.22(№ 4). – С.43-47.**
 5. Михельсон А.А., Способ комплексной предоперационной подготовки и послеоперационного ухода за пациентами с хирургической коррекцией пролапса гениталий на основе применения локальных форм половых гормонов, лактобактерий и гиалуроновой кислоты: пат. на изобретение 2720241 С1 Рос. Федерация: МПК: G01N 31/565 (2020.02) / А.А. Михельсон, М.В. Лазукина; патентообладатель ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России - № 2019117410; заявл. 05.06.2019г; опубл. 28.02.2020г, Бюл. № 7.
 6. Лазукина, М.В. Влияние предоперационной подготовки на архитектуру влагалища женщин с пролапсом гениталий тяжелой степени в постменопаузе

/ М.В. Лазукина, А.А. Михельсон // Материалы VI научно-практической конференции акушеров-гинекологов УФО в дистанционном режиме «Малышевские чтения. Демографические вызовы современности в условиях пандемии COVID19» образовательный семинар «Репродуктивное здоровье в условиях новой коронавирусной инфекции». – 2020. – С – 49-50. - Екатеринбург.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пролапс тазового дна у женщин является актуальной проблемой современной медицины. Особенности анатомии и физиологии женщины создают условия для формирования данного осложнения у 30 % пациенток репродуктивного возраста, достигая 60 % у женщин в постменопаузе [155,64,60]. Поэтому ПГ принято считать болезнью женщин старшего возраста - 2/3 пациенток относятся к старшей возрастной группе. В настоящее время произошел существенный прорыв в понимании патофизиологии и эндокринологии урогенитальных нарушений у женщин в постменопаузе, отражением, которого стало появление нового комплексного термина ГУМС [128,91,73]. В свою очередь, сочетание ПГ тяжелой стадии с ГУМС у женщин, которым требуется оперативное лечение, может негативно повлиять на результаты хирургической коррекции с образованием специфических осложнений.

Весьма перспективным и постоянно развивающимся методом коррекции пролапса тазового дна является хирургическое лечение с применением синтетических сетчатых имплантатов [15,58]. Появление инновационных синтетических материалов, новых форм имплантатов и способов оперативного доступа позволяют постоянно развивать это направление лечения. Однако в настоящее время широкое применение синтетических имплантатов ограничено относительно высоким риском развития имплантат-ассоциированных осложнений [10, 75,89, 150]. Эти осложнения тесно связаны с наличием инородного тела в организме пациента и реакцией на него окружающих тканей и включают в себя: эрозии влагалища, мочевого пузыря и прямой кишки; диспареунию; боль; синехии влагалища; инфицирование; миграцию протеза.

Поэтому важной задачей оперативной гинекологии является поиск профилактических мер, которые бы позволяли минимизировать имплантат-

ассоциированные осложнения. В связи с этим, при разработке мероприятий по оптимизации профилактики осложнений, ассоциированных с использованием сетчатых имплантатов, нельзя не учитывать исходное состояние тканей, а особенно слизистой оболочки влагалища. Однако, несмотря на многочисленность исследований, посвященных проблеме ПГ и нарушений в постменопаузе, в настоящее время нет полных данных о профилактике осложнений, связанных с выполнением реконструкции тазового дна сетчатым эндопротезом у женщин старшей возрастной группы.

Все вышеизложенное и определило цель данной работы. Проведено открытое проспективное рандомизированное контролируемое исследование. Пациентки основных групп наблюдения были сопоставимы по возрасту, социальному статусу и антропометрическим параметрам.

При выяснении анамнеза женщин основных групп наблюдения было отмечено, что у женщин в группе с имплантат-ассоциированными осложнениями статистически значимым больше был показатель – длительность постменопаузы. У всех обследованных женщин с пролапсом гениталий в постменопаузе, были симптомы, не только связанные с опущением тазовых органов, а также симптомы вульвовагинальной атрофии. Самыми частыми симптомами во всех группах наблюдения были сухость во влагалище, при этом женщины отметили, что именно данный показатель влияет на их ежедневную активность. Зуд, жжение, покалывание, боль и раздражение во влагалище и наружных половых органах встречались средним у 80% обследованных женщин.

При исследовании уровня эстрадиола и эстрогена обращает на себя внимание тот факт, что концентрация эстрогена выше чем эстрадиола у женщин во всех группах наблюдения, при этом концентрация эстрадиола статистически значимо ниже у женщин в группе с имплантат-ассоциированными осложнениями.

Учитывая, что эстроген-зависимые ткани претерпевают структурные изменения, нами было проведено морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки влагалища. Было установлено, что у женщин с тяжёлой

степенью ПГ в постменопаузе основными морфологическими особенностями слизистой оболочки влагалища являются умеренное воспаление, формирование акантотических тяжей и очаговая дистрофия. У женщин с имплантат-ассоциированным осложнением в виде эрозии слизистой оболочки влагалища у всех женщин обнаружена лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация умеренной степени и выраженное полнокровие микроциркуляторного русла. Характерной морфологической особенностью, которая определялась только у женщин с эрозиями слизистой оболочки влагалища было снижение экспрессии рецепторов эстрогена α и эстрогена β во всех слоях многослойного плоского эпителия влагалища. При этом у женщин, которым проведена предоперационная подготовка эстроген содержащими препаратами выявлено увеличение экспрессии ER β во всех слоях эпителия влагалищной стенки, определена высокая экспрессия ER α в базальном, промежуточном и поверхностных слоях. Таким образом, можно сказать что эстроген содержащие препараты, увеличивая экспрессию рецепторов эстрогена, который обеспечивает пролиферативные процессы, положительно влияет на процессы регенерации влагалищной стенки после операции. Предоперационная подготовка слизистой оболочки влагалища обеспечивает усиление пролиферативной активности влагалищного эпителия, что является необходимым для успешного заживления стенки влагалища в месте установки сетчатого имплантата.

Нормальное анатомо-функциональное состояние влагалища обеспечивается тесным взаимодействием вагинального эпителия, который является гормонозависимым, и его бактериального микробиоценоза (лактобактерий), составляющих важнейшие и влияющие друг на друга компоненты системы локального гомеостаза, направленной на поддержание постоянства вагинального pH-баланса. При изучении вагинального биотопа у женщин с пролапсом гениталий в постменопаузе обнаружено критическое снижение лактобациллярной флоры. Однако на фоне проведения трехкомпонентной терапии выявлено статистически значимое увеличение лактобактерий в биотопе влагалища. Восстановление микробиоты вагинального

эпителия при атрофических изменениях у пациенток с опущением и выпадением половых органов, повышение резистентности эпителия к инфекционным и воспалительным процессам диктует востребованность предоперационной подготовки стенок влагалища с использованием препаратов содержащих эстриол и прогестерон в сочетании с *Lactobacillus*. Установлено, что снижение содержания анаэробных микроорганизмов во влагалище у пациенток с реконструкцией тазового дна сетчатым имплантатом, на фоне использования низкодозированных режимов локальной терапии препаратом, содержащим эстриол, прогестерон и культуру лактобактерий в послеоперационном периоде, позволяет опосредованно влиять на исходы оперативного лечения, снижая частоту имплантат-ассоциированных осложнений, в частности, таких, как эрозия слизистой оболочки влагалища.

В проведенном нами исследовании продемонстрирован более низкий уровень IL-1 α и IL-1 β , сопряженный с повышенной концентрацией IL-1RA в группе пациенток, которым проводилась трехкомпонентная терапия, что возможно объяснить нормализацией функции клеток моноцитарно-макрофагальной системы вследствие проведения предоперационной подготовки, которая помогает восстановить состояние гормонозависимых тканей урогенитальной системы, а в ее нижних отделах – стимулировать механизмы естественной биологической защиты. Необходимо отметить, что у женщин без предоперационной подготовки на фоне выраженной гипоестрогении, приводящей к изменению микроциркуляции, биотопа влагалища, влагалищной атрофии отмечается повышенная активация лимфоидно-макрофагальной местной иммунной системы, что проявляется в статистически значимом повышении концентраций провоспалительных цитокинов во влагалищном секрете. В проведенном нами исследовании был зафиксирован статистически значимый более высокий уровень sIgA в вагинальном секрете у женщин, получивших трехкомпонентную терапию в качестве предоперационной подготовки. Секреторный иммуноглобулин А относится к маркерам локального иммунитета и связываясь с бактериями и вирусами, предотвращает их адгезию к поверхности

слизистой и стимулирует фагоцитоз, обеспечивая тем самым местную резистентность к инфекции [98,143,190].

В постменопаузе, на фоне атрофических изменений в слизистой оболочке влагалища, при дисбиозах влагалищной микрофлоры очень важен баланс провоспалительных цитокинов, которые обеспечивают развитие и полноценное функционирование всех стадий иммунных реакций. Представленные в исследовании данные свидетельствуют о влиянии предоперационной подготовки в виде комбинированной гормональной терапии с лактобактериями на уровень sIgA и содержание IL-1 α , IL-1 β , IL-1RA, во влагалищном секрете. В свою очередь, снижение продукции sIgA, а также повышение продукции провоспалительных медиаторов активированными эпителиоцитами слизистой женского генитального тракта способствует привлечению нейтрофилов с нарушенными функциональными свойствами в ткани слизистой, что проявляется еще более выраженной супрессией местного иммунитета. Следовательно, все перечисленные изменения иммунной системы на локальном уровне, будут негативно сказываться на заживление и восстановление вагинального эпителия у женщин с хирургической коррекцией ПГ, без специальной предоперационной подготовкой, приводя к удлинению периода заживления.

Таким образом, у женщин с тяжелой степенью ПГ в постменопаузе, которым требуется проведение хирургического лечения с использованием сетчатого имплантата, первостепенное значение должно уделяться специализированной предоперационной подготовке с назначением препаратов содержащие низкие дозы эстриола и прогестерона в сочетании с лактобактериями с целью улучшения результатов хирургической коррекции путем снижения частоты имплантат- ассоциированных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Операции при пролапсе гениталий III-IV стадии по POP-Q у женщин в постменопаузе, выполненные с использованием сетчатого имплантата, необходимо ассоциировать с более высоким риском развития послеоперационных осложнений в виде формирования эрозии слизистой оболочки влагалища.

Проведенное исследование и полученные результаты позволили разработать алгоритм выбора тактики лечения женщин с пролапсом гениталий III-IV стадии по POP-Q в постменопаузе на основе прогнозирования формирования имплантат-ассоциированных осложнений путем определения концентрации провоспалительных цитокинов влагалища, исследования уровня эстрадиола и определения длительности постменопаузы (рисунок 34).

Разработанный на основе проведенного исследования алгоритм лечения пациенток с пролапсом гениталий III-IV стадии по POP-Q в постменопаузе является инновационным методом, позволяющим на основе исследования концентрации провоспалительного интерлейкина ИЛ-1 β и противовоспалительного интерлейкина ИЛ-1RA в содержимом влагалища, совместно с определением количества эстрадиола и длительностью постменопаузы спрогнозировать риск имплантат-ассоциированного осложнения на дооперационном этапе.



Рисунок 34 – Алгоритм выбора тактики лечения женщин с пролапсом гениталий III-IV стадии по POP-Q в постменопаузе

Перспективами дальнейшей разработки темы является продолжение поиска эпигенетических предикторов развития эрозии слизистой оболочки влагалища у пациенток, перенесших хирургическое лечение ПГ с использованием сетчатого имплантата. Дифференцированный подход к выбору предоперационной подготовки, объема оперативного лечения и прогнозирования имплантат-ассоциированных осложнений на этапе до операции позволит снизить число неблагоприятных исходов у женщин, перенесших хирургическое лечение пролапса гениталий III-IV стадии по POP-Q с применением сетчатого эндопротеза в постменопаузе.

ВЫВОДЫ

1. Длительность постменопаузы более $14,15 \pm 1,64$ лет, симптомы вагинальной атрофии, такие как сухость и зуд во влагалище, определены в качестве значимых клинико-anamнестических предикторов формирования эрозии слизистой оболочки влагалища после хирургической коррекции пролапса гениталий с использованием сетчатого эндопротеза. Сетчатый имплантат является самостоятельным фактором риска эрозии слизистой оболочки влагалища.
2. Морфологические признаки эпителиальной дистрофии в виде неравномерной толщины многослойного плоского эпителия с преобладанием истончения, очаговая вакуольная дистрофия эпителиальных клеток, образование акантотических тяжей, ороговение эпителия влагалища являются характерными изменениями слизистой оболочки влагалища у женщин с пролапсом гениталий III-IV стадии по POP-Q в постменопаузе. Выявлена слабая экспрессия ER α 19, 3 %, ER β 21,4% во всех слоях эпителиях влагалища у женщин с пролапсом гениталий в постменопаузе.
3. Цитокиновый профиль влагалища у женщин с пролапсом гениталий III-IV стадии по POP-Q в постменопаузе характеризуется достоверным снижением количества sIg A, противовоспалительного ИЛ-1RA и повышенным содержанием провоспалительных ИЛ 1 α и ИЛ 1 β . Статистически значимое увеличение концентрации противовоспалительного ИЛ-1RN и снижение концентрации провоспалительного ИЛ-1 α у пациенток после комплексной предоперационной подготовкой свидетельствует об уменьшении локального воспалительного процесса и благоприятно влияет на процессы регенерации.
4. Комплексная предоперационная подготовка слизистой оболочки влагалища с использованием микронизированного эстриола и прогестерона в сочетании с лактобактериями у женщин с пролапсом гениталий III-IV стадии по POP-Q в

постменопаузе оказывает положительное влияние на показатели вагинальной микробиоты и позволяет добиться статистически значимого увеличения количества *Lactobacillus spp.* с одновременной элиминацией дрожжеподобных грибов рода *Candida spp.* как до оперативного лечения, так и через 3 месяца после.

5. Разработанный алгоритм выбора тактики лечения женщин с пролапсом гениталий III-IV стадии по POP-Q в постменопаузе, основанный на способе прогноза возникновения имплантат-ассоциированного осложнения в виде эрозии слизистой оболочки влагалища позволяет со специфичностью 98%, и чувствительностью 94 % определить группу риска по формированию данной патологии, тем самым улучшить исходы оперативного лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обращении пациенток постменопаузального возраста, страдающих генитальным пролапсом III-IV стадии по POP-Q, планирующих проведение хирургической коррекции пролапса гениталий, необходимо обращать внимание на длительность постменопаузы, выраженность симптомов вульвовагинальной атрофии.
2. Необходимо проведение комплексной диагностической оценки уровня эстрадиола, концентрации провоспалительного интерлейкина ИЛ-1 β и противовоспалительного интерлейкина ИЛ-1RA в содержимом влагалища, определение длительности постменопаузы на этапе до операции с целью прогноза имплантат-ассоциированного осложнения в виде эрозии слизистой оболочки влагалища.
3. В качестве местной предоперационной подготовки слизистой оболочки влагалища предпочтение отдается комплексному подходу- использованию локальных форм эстриола и прогестерона в сочетании с лактобактериями. Схема применения до операции в течение 1 месяца и 2 месяцев после хирургического лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГУМС- генитоуринарный менопаузальный синдром

ЖКТ– желудочно-кишечный тракт

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ИЛ-1 α – интерлейкин-1 альфа

ИЛ-1 β – интерлейкин-1 бета

ИЛ-1RA – антагонист интерлейкина-1

ИМТ – индекс массы тела

МПЭ – многослойный плоский эпителий

ОБМ – общая бактериальная масса

ПГ – пролапс гениталий

ПТО – пролапс тазовых органов

ER α – рецептор к эстрогену альфа

ER β – рецептор к эстрогену бета

POP-Q – Pelvic Organ Prolapse Quantification

sIgA –секреторный иммуноглобулин А

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева, Е.Н. Эффективность использования низких доз дроспиренона и 17 β -эстрадиола у женщин в постменопаузе (обзор литературы) / Е.Н.Андреева, О.Р.Григорян, Ю.С.Абсатарова // Гинекология. – 2015. –№17 (1). – С. 34–40.
2. Аполихина, И.А. Современная лечебно-профилактическая тактика при опущении и выпадении половых органов у женщин. Знания и практические навыки врачей / И.А.Аполихина, Г.Б.Дикке, Д.М.Кочев // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 10. – С. 104–110.
3. Апресян, С.В. Профилактика развития эстрогензависимых осложнений в предоперационной подготовке женщин с пролапсом гениталий, стрессовым недержанием мочи / С.В.Апресян, В.И.Димитрова, О.А.Слюсарева // Медицинский совет. – 2016. – № 02. – С. 96-99.
4. Арютин, Д.Г. Эндоскопическая латеральная фиксация с использованием Т-образного сетчатого импланта – эффективный способ коррекции апикального пролапса гениталий/ Д.Г. Арютин, Е.Ф. Ваганов, А.А.Белоусова, Л.Р.Токтар, К.А.Тониян, М.Р.Оразов, А.О.Духин // Акушерство и Гинекология. – 2018. – № 2. – С. 120–125.
5. Балан, В.Е. Генитоуринарный или урогенитальный синдром возможности длительной терапии / В.Е.Балан, Л.А.Ковалева, Е.В.Тихомирова // Медицинский совет. – 2016. – № 12. – С. 98–111.
6. Банахевич, Р.М. Особенности баланса половых гормонов у женщин с рецидивом генитального пролапса / Р.М. Банахевич // Медицина и фармакология. – 2014. –№ 5. – С. 1.
7. Беженарь, В. Ф. Новые возможности хирургической коррекции тазового пролапса с использованием синтетических имплантов: пути профилактики

- послеоперационных осложнений / В.Ф.Беженарь, Е.В.Богатырева, А.А.Цыпурдеева, Л.К.Цуладзе, Е.И.Русина, Е.С.Гусева // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2012. - № 6(2). – С. 6–13.
8. Беженарь, В.Ф. Осложнения при коррекции тазового пролапса с использованием проленовой системы Prolift / В.Ф.Беженарь, Е.В.Богатырева, А.А.Цыпурдеева, Л.К.Цуладзе, Е.И.Русина, Е.С.Гусева // *Акушерство и гинекология*. –2012. – № 4–2. – С. 116–121.
 9. Беженарь, В.Ф. Сравнительная оценка качества жизни больных после коррекции генитального пролапса различными синтетическими имплантатами. Оригинальные исследования / В.Ф.Беженарь, Е.С.Гусева, А.А.Цыпурдеева, Е.И.Русина, Л.К.Цуладзе. – 2013. – Том LXII, № 5. –С.15-28.
 10. Беженарь, В.Ф. Эрозии влагалища в отдаленные сроки после постановки синтетических имплантатов при гинекологических операциях / В.Ф.Беженарь, П.М.Паластин, Г.Х.Толибова // *РМЖ. Медицинское обозрение*. - 2018. - № 10. – С. 17–21.
 11. Беженарь, В.Ф. Методы хирургического лечения ректоцеле у женщин при опущении и выпадении внутренних половых органов / В.Ф.Беженарь, Е.В.Богатырева // *Журн. акушерства и женских болезней*. – 2009. – Т.LVIII. вып.2.
 12. Беженарь, В.Ф. Роль маркеров дисфункции соединительной ткани в хирургическом лечении пролапса тазовых органов / В.Ф.Беженарь, П.М. Паластин, Э.К. Дерий // *Эффективная фармакотерапия*. – 2020. - №16. – С. 24-28.
 13. Боровлева О.А. Клинико–микробиологические характеристики хирургического лечения пролапса гениталий в постменопаузальном периоде: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.А.Боровлева. – Москва. 2019. – 22с.
 14. Боровлева, О.А. Микробиота влагалища в постменопаузе при пролапсе гениталий и у здоровых женщин / О.А.Боровлева, Ю.Л.Набока,

- А.Н.Рымашевский, С.А.Заруцкий // Медицинский вестник Юга России. – 2016. - № 3. – С. 31-35.
15. Буянова, С.Н.. Отдаленные результаты срединной кольпорафии и MESH вагинопексии / С.Н. Буянова, А.А. Попов, Н.А. Щукина, Д.Л. Гумина, Т.Н. Мананникова, А.А. Федоров, Б.А. Слободянюк, С.С. Тюрин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – №3. – С. 78-82.
 16. Воронова, О.А. Особенности диагностики аэробного вагинита / О.А.Воронова, Н.М.Герасимова, Н.И.Башмакова и др. // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2004. - № 5. – С. 74–78.
 17. Гвоздев, М.Ю. Проллапс тазовых органов в клинической практике врача-уролога / М.Ю.Гвоздев, Н.В.Тупикина, Г.Р.Касян, Д.Ю.Пушкарь // Методические рекомендации. – 2016. - № 3. – 58с.
 18. Генитоуринарный менопаузальный синдром – междисциплинарная проблема / Гинекология. – 2018. - № 20(5). – С. 9–14. Круглый стол по материалам XIX Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя»
 19. Герасимова, Н.М. Содержание секреторного иммуноглобулина класса а во влагалищном отделяемом у пациенток с инфекционными вагинитами / Н.М.Герасимова, Н.К.Левчик , О.А.Воронова // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2004. - № 2. – С. 43-45.
 20. Гинекология: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г.Т.Сухих, В.Н.Серова, И.Б.Манухина, В.Е.Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1048 с. 70
 21. Глазунова, А.В. Возможности использования низкодозированного режима локальной терапии эстриолом в лечении вульвовагинальной атрофии у женщин в постменопаузе / А.В.Глазунова, С.В.Юренева, Л.С.Ежова, Е.И. Ермакова, Е.Г. Еприкян // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 10. – С. 91-96.
 22. Глухов Е.Ю. Применение ультразвуковой кавитационной терапии в лечении воспалительных заболеваний нижнего отдела генитального тракта: учебное

- пособие /
 О.А.Гизингер, О.Р.Зиганшин, И.В.Семенова, О.И.Летяева, Т.А.Зиганшина,
 Т.А.Обоскалова, Е.Ю.Глухов, И.В.Лаврентьева, И.Н.Кононова. -
 Екатеринбург, 2015. – 44с.
23. Глухов, Е.Ю. «Волшебные» пузырьки? Кавитированные ультразвуком растворы в терапии акушерских и гинекологических заболеваний / Е.Ю.Глухов, А.М.Богданова, Е.Н.Козырева // StatusPraesens. – 2014. – №22. – С.23-29.
24. Гусева, Е.С. Дифференцированные подходы к хирургической коррекции генитального пролапса с применением различных синтетических имплантатов / Е.С.Гусева, В.Ф.Беженарь // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2016. – №1. – Р.46-53.
25. Гусева, Е.С. Современные подходы к решению проблемы генитального пролапса влагалищным доступ / Е.С.Гусева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – № 2. - С. 51–62.
26. Денисова Т.Б. Оптимизация хирургического лечения женщин с пролапсом тазовых органов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.Б.Денисова. – М. 2010. – 20с.
27. Довлатов, З.А. Сетчатые имплантаты в лечении пролапса тазовых органов у женщин: осложнения и пути их профилактики / З.А.Довлатов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5.
28. Долгушин, И.И. Местная противoinфекционная защита репродуктивного тракта женщин различного возраста / И.И.Долгушин, Л.Ф.Телешева, В.Ф.Долгушина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии . – 2000. – № 2. – С.86–88.
29. Евсеев, А.А. Оценка эффективности хирургического лечения пролапса тазовых органов с помощью сетчатых имплантатов / А.А.Евсеев, И.А.Краснова, В.Б.Аксёнова, О.Ю.Пивоварова, Э.С.Суркова, Я.Э.Багдасарова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – №18(5). – С. 13–21.

30. Елисеев, Д. Э. Предоперационная подготовка у пациенток с пролапсом тазовых органов и генитальными свищами / Д.Э.Елисеев, Ж.Л.Холодова, Р.С.Абакумов, Ю.А.Филиева // РМЖ. – 2018. - № 5(1). – С. 41–44.
31. Ермакова, Е.И. Генитоуринарный менопаузальный синдром: диагностика и принципы лечения / Е.И.Ермакова // Медицинский совет. – 2019. – №13. – С. 106–111. 91319131
32. Захаров, И.С. Возможности профилактики и коррекции генитоуринарного менопаузального синдрома / И.С.Захаров // Гинекология. – 2018. – №20 (2). – С. 18–22.
33. Ищенко, А.И. К вопросу о патогенезе тазовой дисфункции / А.И.Ищенко, Л.С.Александров, А.А.Ищенко, О.Ю.Горбенко, Ю.Н.Тарасенко, Е.П.Худолей // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – №15(5). – С. 53–8.
34. Ищенко, А.И. Передняя кольпоррафия с использованием сетчатых титановых имплантатов. Первый опыт / А.И.Ищенко, Л.С.Александров, А.А.Ищенко, А.А.Казанцев, И.Д.Хохлова, Т.А. Джигладзе, О.Ю.Горбенко, Ю.Н.Тарасенко, Е.Г.Малюта, Ю.В.Чушков, В.М. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – № 18(2). –С. 5–12.
35. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз / Кира Е.Ф. // СПб.: ООО «Нева-Люкс. – 2001. – 364с.
36. Конон С.Р. Эффективность хирургической коррекции пролапса тазовых органов и недержания мочи у женщин в постменопаузальном периоде: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.Р.Конон. – Москва, 2013. – 27с.
37. Лобода Т.И. Дифференцированный подход в лечении пролапса гениталий: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.И.Лобода. – Москва, 2017. – 43с.
38. Лукьянова, Д.М. Современные молекулярно-генетические и биохимические предикторы генитального пролапса (обзор литературы). Проблемы репродукции / Д.М.Лукьянова, Т.Ю.Смольнова, Л.В.Адамян. – 2016. – № 4. – С. 8–12.

39. М.В. Рулёв. Эффективность хирургического лечения пролапса тазовых органов с использованием синтетического импланта PROLIFT : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.В. Рулёв. – СПб., 2010. – 24 с
40. Марченко Т.Б. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения пролапса гениталий у женщин пожилого и старческого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.Б. Марченко. – Москва, 2016. – 38с.
41. Молотков, А. С. Опыт внутриматочного применения противоспаечного геля на основе гиалуроновой кислоты для профилактики синдрома Ашермана у пациенток с патологией полости матки и тяжелыми формами эндометриоза / А.С.Молотков, Э.Н.Попов, Д.С.Судаков, Т.А.Айвазян, Л.А.Александрова, Ю.Р.Дымарская // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – № 6.
42. Мусин, И.И. Принцип выбора хирургических технологий в коррекции пролапса гениталий в различных возрастных группах / И.И.Мусин, А.Г.Ящук, Р.М.Зайнуллина, Р.А.Нафтулович, Е.М.Попова, А.Г.Имельбаева, Э.Р.Мехтиева // Практическая Медицина. –2017. – №7 (108). – С. 111–114.
43. Набока, Ю.Л. Бактериальная колонизация репродуктивного тракта женщин при пролапсе гениталий. Медицинский совет. Урология / Ю.Л.Набока, А.Н.Рымашевский, М.И.Коган, О.А.Боравлева, Е.С.Никитина. – 2014. – С. 118–122.
44. Наумкина, Е. В. Состояние вагинальной микрофлоры и факторы местного иммунитета влагалища при воспалительных заболеваниях половой сферы / Е.В.Наумкина, Н.В.Рудаков, Н.В.Кучинская, Е.В.Пахалкова, Н.Г.Гордиенко // Acta Biomedica Scientifica. - 2005. - № 7.
45. Нечайкин, А. С. Оптимизация предоперационной подготовки больных пролапсом гениталий / А. С. Нечайкин // Бюллетень науки и практики. Электрон. журн. 2017. №12 (25). С. 160-164. Режим доступа: <http://www.bulletennauki.com/nechaykin-as> (дата обращения 30.12.2017).

46. Обоскалова, Т.А. Лечение послеродовых язв промежности растворами антисептиков, кавитированными ультразвуком / Т.А.Обоскалова, Е.Ю.Глухов, В.И.Коновалов, С.С.Асланова // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 5. – С. 5 – 11.
47. Обоскалова, Т.А. Ультразвуковая демедиализация / Т.А.Обоскалова, Е.Ю.Глухов, Е.Э.Плотко, И.В.Лаврентьева, Е.И.Нефф, Ю.И.Судаков // Status Praesens. – 2012. – №3. – С. 65–69.
48. Обоскалова Т.А. Ультразвуковая кавитация в лечении и профилактике гинекологических заболеваний: практическое руководство для врачей / Т.А.Обоскалова, Е.Ю.Глухов, О.А.Мелкозерова, Е.Э.Плотко. – Екатеринбург, 2017. – 124 с.
49. Оразов, М.Р. Взгляд на патогенетические механизмы формирования пролапса тазовых органов / М.Р.Оразов, В.Е.Радзинский, М.Б.Хамошина, Е.Н.Носенко, Е.С.Силантьева, Е.С.Кампос // Трудный пациент. – 2008. - № 1-2 (том 16). – С. 9- 15.
50. Оразов, М.Р. Клеточные механизмы формирования несостоятельности тазового дна / М.Р.Оразов, В.Е.Радзинский, М.Б.Хамошина, Л.Р.Токтар, Е.С.Силантьева, Е.С. Кампос // Акушерство и Гинекология Санкт-Петербурга. – 2017. – № 3. – С. 66–72.
51. Оразов, М.Р. Современные представления о проблеме несостоятельности мышц тазового дна / М.Р.Оразов, Л.Р.Токтар, Г.А.Каримова, М.С.Лологаева // Трудный пациент . – 2018. - № 8-9. – С. 25-29.
52. Оразов, М.Р. Ультраструктурные характеристики тканей тазового дна как патогенетическое обоснование применения направленной контактной диатермии при пролапсе тазовых органов / М.Р.Оразов, Г.А.Демяшкин, Е.С.Кампос // Доктор.ру. Гинекология. Эндокринология. – 2017. – № 8. – С. 40-47.
53. Организация объединённых наций. Доклад о народонаселении мира: [Электронный ресурс].- Режим доступа: <https://www.un.org/ru/> , свободный.

54. Паластин, П.М. Реакция местного иммунитета на введение полипропиленового синтетического имплантата (экспериментальное исследование) / П.М. Паластин, В.Ф.Беженарь, А.В. Петров // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. - №2. – С. 47-55.
55. Паршиков, В.В. К вопросу о возможности применения ультралегких титансодержащих сетчатых эндопротезов для пластики брюшной стенки в условиях инфицирования (экспериментальное исследование) / В.В.Паршиков, А.А.Миронов, Е.А.Аникина, А.А.Казанцев, М.И.Заславская, А.И.Алехин // Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. – 2016. – №11. – С. 64-70.
56. Покуль Л. В., Локальный иммунитет влагалища у женщин после противоопухолевого лечения / Л.В.Покуль, И.Д.Евтушенко, Н.В.Измайлова, Е.С.Жабина, М.В.Казанцева // Акушерство и женские болезни. – 2010. – № 2.
57. Попов, А.А. Анализ осложнений операции Prolift: Материалы 2-го Российского конгресса по эндоурологии и новым технологиям / А.А.Попов, Т.Н.Мананникова, О.В.Мачанските // М., 2010. – С. 142–143.
58. Попов, А.А. Особенности лапароскопической и робот-ассистированной сакрокольпопексии при хирургической коррекции пролапса гениталий / А.А.Попов, К.В.Атрошенко, Т.Н.Мананникова, А.А.Федоров, С.С.Тюрина, А.А.Коваль, Р.А.Барто, А.А.Головин // Медицинский алфавит. – 2016. – №7. – С. 42-46.
59. Попов, А.А. Хирургическая техника робот-ассистированной сакрокольпопексии / А.А. Попов, Б.А.Слободянюк, И.Д. Ключников, А.Д. Идашкин, А.А. Коваль, А.А. Федоров, С.С. Тюрина, Е.С. Ефремова, К.В. Атрошенко // Эндоскопическая хирургия. – 2020. – №26(5). – С. 33-37.
60. Прилепская, В.Н. Генитоуринарный менопаузальный синдром: возможности эстриола / В.Н.Прилепская / Гинекология. – 2018. – №20 (1). – С. 5–8.

61. Прилепская, В.Н. Микробиоценоз влагалища и полиморфизм генов цитокинов как маркер здоровья женщины (обзор литературы) / В.Н.Прилепская, А.Б.Летуновская, А.Е.Донников // Гинекология. – 2015. – № 17 (2). – С. 4–13.
62. Пушкарь, Д.Ю. Динамика симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома и частоты рецидивов инфекций нижних мочевых путей у женщин в перии постменопаузе на фоне комбинированной терапии препаратом Триожиналь® / Д.Ю.Пушкарь, М.Ю.Гвоздев // Гинекология. – 2018. – № 6. – С. 67–72.
63. Радзинский, В.Е. Дифференцированный подход к хирургической коррекции пролапса гениталий у женщин старше 60 лет / В.Е.Радзинский, И.Ю.Майскова, В.И.Димитрова, З.Р.Семятов, С.М.Кучиева // Акушерство и гинекология. – 2012. – №4(2) – С. 73–77.
64. Радзинский, В.Е. Использование современных mesh-систем («Линтекс», Россия) / В.Е.Радзинский, В.Д.Петрова, Л.Я.Салимова, А.С.Пермяков // Мед. совет: оператив. гинекол. – 2012. – №7. – С. 75–77.
65. Радзинский В.Е. Кавитированные растворы в репродуктивной медицине: научная монография / В.Е.Радзинский, Е.Ю.Глухов, Н.В.Башмакова, О.А.Мелкозерова, и др. // Редакция Status Praesens. – 2017. – 344с.
66. Радзинский В.Е., Кавитированные растворы в репродуктивной медицине / В.Е.Радзинский, Е.Ю.Глухов // Status Praesens. – 2017. – 344с.
67. Радзинский, В.Е. Коррекция пролапса гениталий с использованием синтетического имплантата Пелвикс / В.Е.Радзинский, В.Д.Петрова, Л.Я.Салимова // Журнал акушерства и женских болезней. – выпуск 5, том БУШ. – Санкт-Петербург. – 2009. – С. 43-44.
68. Радзинский В.Е. Перинеология..Эстетическая гинекология М.Р. Оразов, Л.Р. Токтар и соавт. ; под ред. В.Е. Радзинского. — М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2020 — 416 с.

69. Рогожина, И. Е. Профилактика послеоперационных гнойно-септических осложнений при пролапсе гениталий у женщин перименопаузального возраста / И.Е.Рогожина, У.В.Столярова, Н.Ф.Хворостухина, Н.Н.Степанова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. –2013. - № 12 (2). – С. 43–48.
70. Савельева Г.М. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации / Г.М.Савельева, Г.Т.Сухих, В.Н.Серов // – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1024 с.
71. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ, 2015
72. Симонов О. А. Физио- и фармакотерапия урогенитальных расстройств у женщин в периоде постменопаузы : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.А.Симонов. – Пятигорск, 2013. – 37с.
73. Сметник, В.П. Генитоуринарный менопаузальный синдром: новый термин, обоснование и дискуссия / Сметник В.П. // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 4. – С. 7–10.
74. Согибян, А.С. Анализ осложнений операций по реконструкции тазового дна с использованием сетчатых протезов / А.С.Согибян, Л.А.Пугиева, О.А.Борисова // Материалы конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». – Москва, 2016. – С. 135-136.
75. Солуянов, М.Ю. Анализ осложнений использования mesh-имплантов в лечении пролапса тазовых органов / М.Ю.Солуянов, Ф.А.Ракитин, О.А.Шумков, В.В.Нимаев, М.А.Смагин // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 7 (часть 3). – С. 423-426.
76. Сорокин, Д.А. Гиалуроновая кислота в лечении и профилактике послеоперационных осложнений эндоскопических операций по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы / Д.А.Сорокин, А.Б.Пучкин, Д.В.Семенычев, И.В.Карпухин, А.Д.Кочкин, Д.Г.Зорин,

- Ф.А.Севрюков, Е.В.Шахова // Клиническая медицина. – 2015. - № 4 (том 7). – С. 97–104.
77. Строни Р. Хирургическое лечение урогенитальных расстройств у женщин в постменопаузальном периоде: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Р.Строни. – Москва, 2011. – 21с.
78. Сычева, Е. Г. Коррекция эстроген-дефицитных состояний у женщин с урогенитальными расстройствами / Е.Г.Сычева, И.А.Аполихина // Акушерство и гинекология. – 2015. - № 4. – С. 75–79.
79. Тотчиев, Г.Ф. Морфологические иммуногистохимические критерии тяжести пролапса гениталий / Г.Ф.Тотчиев, Л.Р.Токтар, А.Н.Апокина, Р.Коннон, А.В.Тигиева // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2012. - № 3. – С. 146-150.
80. Тюзиков, И.А. Современные возможности оптимизации локальной гормонотерапии урогенитальных нарушений у женщин на основе комбинированного применения вагинальных форм эстриола и прогестерона / И.А.Тюзиков, М.И.Жиленко, С.Р.Поликарпова // Гинекология. – 2018. – № 1. – 2018. № 20 (1). – С. 117–125.
81. Тюрина С.С. Сакроспинальная фиксация в хирургии пролапса гениталий: показания, техника, результаты: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.С.Тюрина. – Москва, 2015. – 34с.
82. Федеральная служба государственной статистики. Ожидаемая продолжительность предстоящей жизни: [Электронный ресурс].- Режим доступа:
http://old.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/generation/# , свободный.
83. Федеральная служба государственной статистики. Официальная статистика. Население. Демография. [Электронный ресурс].- Режим доступа:
http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography , свободный.

84. Федеральная служба государственной статистики. Продолжительность жизни по данным Росстат. Отчет за 2019г.: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://rosinfostat.ru/prodolzhitelnost-zhizni>, свободный.
85. Чушков, Ю.В. Роль местного использования эстриола в оптимизации исходов оперативного лечения опущения половых органов у пациенток в пери- и постменопаузе / Ю.В.Чушков, И.В.Кузнецова, А.И.Ищенко. // Эффективная фармакотерапия.– 2015. – №19. - С. 24-28.
86. Шкарупа, Д.Д. Комбинированная реконструкция тазового дна при дефектах I и II уровней поддержки: задний интравагинальный слинг и субфасциальная кольпоррафия / Д.Д.Шкарупа, Н.Д.Кубин, Е.А.Шаповалова, А.О.Зайцева, А.В.Писарев // Акушерство и гинекология. – 2016. - № 8. – С. 99–105
87. Шкарупа, Д.Д. Передне-апикальная протезирующая реконструкция тазового дна вагинальным доступом с применением сверхлегкого сетчатого имплантата: 2 года наблюдения / Д.Д.Шкарупа, Н.Д.Кубин, Э.Н.Попов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67. – № 3. – С. 55–63.
88. Щербина, Н.А. Эффективность метода биоревитализации шейки матки для предгравидарной коррекции истмико-цервикальной недостаточности / Н.А.Щербина, Му'Авия Салем Насыр Альмарадат, Н.В.Капусник, И.Ю.Кузьмина // Клиническая медицина Казахстана. – 2016. – №1 (39).
89. Эйзенах, И.А. Ранние mesh-ассоциированные послеоперационные осложнения при установке синтетических сетчатых имплантов с двумя и четырьмя рукавами у женщин с пролапсом гениталий / И.А.Эйзенах, В.В.Власова, В.Г.Мозес, И.А.Захаров // Медицина в Кузбассе. – 2017. - №1. – С. 61–64.
90. Юренева, С.В. Диагностика и терапия генитоуринарного менопаузального синдрома у пациенток в пери- и пост менопаузе (краткие клинические рекомендации) / С.В.Юренева, Е.И.Ермакова, А.В.Глазунова // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 5. – С. 138-144.

91. Юренева, С.В. Оценка эффективности альтернативных методов лечения менопаузальных симптомов у женщин в постменопаузе/ С.В.Юренева, Е.И.Ермакова // Медицинский совет. – 2017. – №2. – С. 76-80.
92. Ящук, А.Г. Оценка имплант-ассоциированных осложнений при установке сетчатых протезов в реконструкции тазового дна / А.Г.Ящук, И.И.Мусин, Р.А.Нафтулович и др. // Гинекология. – 2019. № 21 (5).
(<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-action-protect-womens-health-orders-manufacturers-surgical-mesh-intended-transvaginal>)
93. Aguilar P. Novel technique of vulvo-vaginal rejuvenation by lipofilling and injection of combined platelet-rich-plasma and hyaluronic acid: a case-report / P.Aguilar, B.Hersant, M.SidAhmed-Mezi, R.Bosc, L.Vidal, J.P.Meningaud // Springerplus.- 2016 Jul 26.- Vol.5, №1.- P.1184.
94. Anglim B. How do patients and surgeons decide on uterine preservation or hysterectomy in apical prolapse? / B.Anglim, O.O'Sullivan, B.O'Reilly. // IntUrogynecol J. – 2018. – Vol. 29, №8. – P.1075–1079.
95. Betschart C. Management of apical compartment prolapse (uterine and vault prolapse): A FIGO Working Group report / C.Betschart, M.Cervigni, O.Contreras Ortiz, S.K.Doumouchsis, M.Koyama, C.Medina, J.M.Haddad, F.la Torre, G.Zanni // NeurourolUrodyn. – 2017. – Vol.36, №2. – P.507–513.
96. Biler A. Perioperative complications and short-term outcomes of abdominal sacrocolpopexy, laparoscopic sacrocolpopexy, and laparoscopic pectopexy for apical prolapse / A.Biler, I.E.Ertas, G.Tosun, et al // Int Braz J Urol. –2018. – №44(5). – P.996–1004.
97. Bisanz, J.E. A systems biology approach investigating the effect of probiotics on the vaginal microbiome and host responses in a double blind, placebo-controlled clinical trial of post-menopausal women / J.E.Bisanz, S.Seney, A.McMillan, et al. // PLoS One.- 2015.- Vol.9, №8.- P.104511.

98. Boyaka, PN. Inducing Mucosal IgA: A Challenge for Vaccine Adjuvants and Delivery Systems. *J Immunol.* 2017 Jul 1;199(1):9-16.
99. Brotman, R.M. Findings associated with recurrence of bacterial vaginosis among adolescent attending sexually transmitted diseases clinics / R.M.Brotman, E.J.Erbelding, R.M.Jamshidi et al // *J. Pediat. Adoles Gynecol.* – 2017. – Vol.20, №4. – P.225-231.
100. Bulchandani, S. Does vaginal estrogen treatment with support pessaries in vaginal prolapse reduce complications? / S.Bulchandani, P.Toozs-Hobson, T.Verghese, P.Latthe // *Post Reprod Health.* –2015. – №21(4). – P.141–145.
101. Calleja-Agius, J. The urogenital system and the menopause / J.Calleja-Agius, MP.Brincat // *Climacteric.* – 2015. – №18. – P.18–22.
102. Cardenas-Trowers “Associations Between Type and Route of Hormone Use on Urinary Incontinence and Pelvic Organ Prolapse in Premenopausal and Postmenopausal Women.” / Cardenas-Trowers, Olivia et al // *Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery.* – 2017. – №24. – P.100–104.
103. Caruso, S. Effects of ultralow topical estriol dose on vaginal health and quality of life in postmenopausal women who underwent surgical treatment for pelvic organ prolapse / S.Caruso, S.Cianci, S.G.Vitale, M.G.Matarazzo, F.F.Amore, A.Cianci // *Menopause.* – 2017. – №24(8). – P.900–907.
104. Caruso, S. Effects of ultralow topical estriol dose on vaginal health and quality of life in postmenopausal women who underwent surgical treatment for pelvic organ prolapse / S.Caruso, S.Cianci, S.G.Vitale, M.G.Matarazzo, F.F.Amore, A.Cianci // *Menopause.* - 2017.- Vol.24, №8.- P.900–907.
105. Chapple, C.R. Consensus Statement of the European Urology Association and the European Urogynaecological Association on the Use of Implanted Materials for Treating Pelvic Organ Prolapse and Stress Urinary Incontinence / C.R.Chapple, F.Cruz, X.Deffieux, A.L.Milani, S.Arlandis, W.Artibani, R.M.Bauer, F.Burkhard, L.Cardozo, D.Castro-Diaz, J. N.Cornu, J.Deprest, A.Gunnemann, M.Gyhagen, J.Heesakkers, H.Koelbl, S.MacNeil, G.Naumann, J.W.R.Roovers, S.Salvatore,

- K.D.Sievert, T.Tarcan, F.Van der Aa, F.Montorsi, M.Wirth, M.Abdel-Fattah // *Eur Urol.* – 2017. – Vol.72, №3. – P.424-431.
106. Chung, C.P. Management of pelvic floor disorder in a diethylstilbestrol daughter / C.P.Chung, S.Cao, G.Wakabayashi, E.S.Han // *Proc (Bayl Univ Med Cent).* – 2017. – № 30(3). – P.291–292.
107. Cong, Y. Intranasal immunization with chlamydial protease-like activity factor and CpG deoxynucleotides enhances protective immunity against genital *Chlamydia muridarum* infection / M.Jupelli, M.N.Guentzel, G.Zhong, A.K.Murthy, B.P.Arulanandam // *Vaccine.* – 2015, May 10, – №25(19). –P.3773-80.
108. Cour, F. Are there selection criteria between abdominal approach and vaginal route for genital prolapse surgical management? / F.Cour, A.Vidart // *Prog Urol.* – 2016 Jul 26.- №1.- P.98-104.
109. Cruz Vera, L. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women Vera L. Cruz, MD,1 Marcelo L. Steiner, MD, PhD,2 Luciano M. Pompei, MD, PhD,2 Rodolfo Strufaldi, MD, PhD,2 Fernando L. Afonso Fonseca, PhD,3 Lucila H. Simardi Santiago, MD, PhD,4 Tali Wajsfeld, MD,1 and Cesar E. Fernandes, MD, PhD1,2// *Menopause*, Vol. 25, No. 1, 2018 c 1-7
110. Deffieux, X. French College of Obstetrics and Gynecology(CNGOF). Prevention of complications related to the use of prosthetic meshes in prolapse surgery: guidelines for clinical practice / X.Deffieux, V.Letouzey, D. Savary, et al. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2012.- Vol.165, №2.- P.170–180.
111. DeLancey, J.O. Comparison of levator ani muscle defects and function in women with and without pelvic organ prolapse / J.O.DeLancey, D.M.Morgan, D.E.Fenner, R.Kearney, K.Guire, J.M.Miller // *The American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2017. – №109. – P.295–302.

112. Duport, C. Anterior and middle pelvic organ prolapse repair using a six tension-free strap low weight transvaginal mesh: long-term retrospective monocentric study of 311 patients / C.Duport, C.Duperron, E.Delorme // *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* – 2019. – №48(3). – P.143–149.
113. El-Nashar, S.A. Urinary Tract Infection After Hysterectomy for Benign Gynecologic Conditions or Pelvic Reconstructive Surgery. / S.A.El-Nashar, R.Singh, J.J.Schmitt, et al. // *Obstet Gynecol.* –2018. – №132(6). – P.1347–1357.
114. Enikeev, M.E. Repair of cystocele and apical genital prolapse using 6-strap mesh implant / M.E.Enikeev, D.V .Enikeev, D.O.Korolev// *Urologia.* – 2019.
115. Erekson, E.A. The Vulvovaginal Symptoms Questionnaire / E.A.Erekson [et al.] // *Menopause J. North Am. Menopause Soc.* - 2015. - Vol.20, №9. - P.973–979.
116. FDA Executive Summary.Surgical Mesh for Transvaginal Repair of Pelvic Organ Prolapse in the Anterior Vaginal Compartment Obstetrics and Gynecology Devices Panel February 12, 2019. 66
117. FDA takes action to protect women’s health, orders manufacturers of surgical mesh intended for transvaginal repair of pelvic organ prolapse to stop selling all devices
118. Fuermetz, A. Change of steroid receptor expression in the posterior vaginal wall after local estrogen therapy / A.Fuermetz, M.Schoenfeld, S.Ennemoser, E.Muetzel, U.Jeschke, K.Jundt // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* –2015. – №187. – P.45–50.
119. Gandhi, J. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management / J.Gandhi, A.Chen, G.Dagur, Y.Suh, N.Smith, B.Cali, S.Ali Khan // *The American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2016. – №6. – P.704–711.
120. Ganer Herman H. Risk of Mesh Erosion after Pelvic Organ Prolapse Repair with or without Concomitant Vaginal Hysterectomy / H.Ganer Herman, N.Raz, E.Gold, J.Bar, A.Condrea, S.Ginath // *Isr Med Assoc J.* –2019. –№21(6). – P.399–403.

121. Gebhardt, J. Expression of estrogen receptor isoforms alpha and beta messenger RNA in vaginal tissue of premenopausal and postmenopausal women / J.Gebhardt, D.Richard, T.Barrett // *Am J Obstet Gynecol.* – 2001. - P. 1325-1330.
122. Ghoniem, G. Female pelvic medicine and reconstructive surgery practice patterns: IUGA member survey / G.Ghoniem, J.Hammett // *IntUrogynecol J.* – 2015. – Vol.26, №10. – P.1489–1494.
123. Giri, A. Obesity and pelvic organ prolapse: a systematic review and meta-analysis of observational studies / A.Giri, K.E.Hartmann, J.N.Hellwege, D.R.Edwards, T.L.Edwards // *Am J Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol.217, №1. – P.11–26.
124. González Palanca, S.J. Long-term results of genital prolapse surgery with polypropylene mesh. Resultados a largo plazo de la cirugía de prolapsos genitales con mallas de polipropileno / S.J.González Palanca, E.J.González Veiga, G.Palmeiro Fernández, J.C.Domínguez Salgado, H.Mariño Méndez, C.Varela Ponte // *Actas Urol Esp.* – 2019/ – №43(5). – P.254–261.
125. Greenbaum, S. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease / S.Greenbaum, G.Greenbaum, J.Moran-Gilad, A.Y.Weintraub // *Am J Obstet Gynecol.*- 2019.- Vol.220, №4.- P.324–335.
126. Gupta, R.C. Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory / R.C.Gupta, R.Lall, A.Srivastava, A.Sinha // *Front Vet Sci.*- 2019.- №6.- P.192.
127. Hampel, C. Implantate bei Genitalprolaps : Kontra Mesh-Operation [Implants for genital prolapse : Contra mesh surgery / Hampel C. // *Urologe A.* – 2017. – №56(12). – P.1583–1590.
128. Harlow, S.D. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging / S.D.Harlow, M.Gass, J.E.Hall, R.Lobo, P.Maki, R.W.Rebar, S.Sherman, P.M.Sluss, T.J.de Villiers; STRAW + 10 Collaborative Group // *J Clin Endocrinol Metab.*- 2012.- Vol.97, №4.- P.1159–1168.
129. Haylen, B.T. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint terminology and classification of the complications related directly to the insertion of prostheses (meshes,

- implants, tapes) and grafts in female pelvic floor surgery / B.T.Haylen, R.M.Freeman, S.E.Swift, M.Cosson, G.W.Davila, J.Deprest, et al // *Neurourol. and Urodyn.*- 2011.- №30.- P.2–12.
130. Hewitt, S.C. Signal transduction. A new mediator for an old hormone? / S.C.Hewitt, B.J.Deroo, K.S.Korach // *Science.*- 2015.- Vol.307, №57.- P. 1572–1573.
131. Hummelen, R. Vaginal microbiome and epithelial gene array in post-menopausal women with moderate to severe dryness / R.Hummelen, J.M.Macklaim, J.E. Bisanz, et al // *PloS ONE.*- 2015.- Vol.6, №11.- P.26602.
132. Illiano, E. Sacrocolpopexy for posthysterectomy vaginal vault prolapse:long-term follow-up / E.Illiano, K.Giannitsas, A.Zucchi, M.Di.Biase, M.Del.Zingaro, V.Bini, E.Costantini // *IntUrogynecol J.* – 2016. – Vol.27, №10. – P.1563–1569.
133. Jefferis, H. Laparoscopic hysteropexy: 10 years' experience / H.Jefferis, N.Price, S.Jackson // *IntUrogynecol J.* – 2017. – Vol.28, №8. – P. 1241–1248.
134. Kerkhof, M.H. Vaginal Fibroblastic Cells from Women with Pelvic Organ Prolapse Produce Matrices with Increased Stiffness and Collagen Content / M.H.Kerkhof, S.Ghazanfari, B.Zandieh-Doulabi, R.Stoop, T.H.Smit, M.N.Helder // *Sci Rep.* – 2016. – №11. – P.6.
135. Kim, T. Identifying distinct nanoscopic features of native collagen fibrils towards early diagnosis of pelvic organ prolapse / T.Kim, I.Sridharan, Y.Ma, B.Zhu, N.Chi, W.Kobak // *Nanomedicine.* – 2016. – №12(3). – P.667–675.
136. Kinman, C.L. The relationship between age and pelvic organ prolapse bother / C.L.Kinman, C.A.Lemieux, A.Agrawal, J.T.Gaskins, K.V.Meriwether, S.L.Francis // *IntUrogynecol J.* – 2017. – Vol.28, №5. – P.751–755.
137. Krissi, H. Risk factors for recurrence after Le Fort colpocleisis for severe pelvic organ prolapse in elderly women / H.Krissi, A.Aviram, R.Eitan, A.From, A.Wiznitzer, Y.Peled // *Int J Surg.* – 2015. – №20. – P.75–79.
138. Kufaishi, H. Static Mechanical Loading Influences the Expression of Extracellular Matrix and Cell Adhesion Proteins in Vaginal Cells Derived From Premenopausal

- Women With Severe Pelvic Organ Prolapse / H.Kufaishi, M.Alarab, H.Drutz, S.Lye, O.Shylova // *Reprod Sci.* – 2016. – №23(8). – P.978–992.
139. Le Long1, E. Efficacy of Pelvisoft Biomech for cystocele repair: assessment of long-term results / E.Le Long1, J. D.Rebibo1, R.Caremell1, P.Grise // *International Brazilian Journal of Urology.* – 2015. – Vol.40, №6. – P.828–834.
140. Leanza, V. Hydronephrosis and utero-vaginal prolapse in postmenopausal women: management and treatment / V.Leanza, L.Ciotta, R.Vecchio, G.Zanghi, A.Maiorana, G.Leanza // *G Chir.* – 2015. – №36(6). – P.251–256.
141. Lebedeva, O.P. Anti-infectious defense of vagina during use of low-dose monophasic contraceptives / O.P.Lebedeva, P.V.Kalutskii // *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* – 2016 Jan-Feb. – №1. – P.67-70.
142. Lev-Sagie A. Vulvar and vaginal atrophy: physiology, clinical presentation, and treatment considerations / A.Lev-Sagie // *Clinical Obstetrics And Gynecology* . – 2015. – №58. – P.476–491.
143. Lewis, WG, Robinson LS, Perry J, Bick JL, Peipert JF, Allsworth JE, Lewis AL. Hydrolysis of secreted sialoglycoprotein immunoglobulin A (IgA) in ex vivo and biochemical models of bacterial vaginosis. *J Biol Chem.* 2012 Jan 13;287(3):2079-89.
144. Lin, S.Y. Changes in the extracellular matrix in the anterior vagina of women with or without prolapse / S.Y.Lin, Y.T.Tee, S.C.Ng, H.Chang, P.Lin, G.D.Chen // *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* – 2007. – № 18(1). – P.43–48.
145. Loek Keizer 31st Annual congress of the European Association of Urology. The mess wish the mesh.
146. Luo, X. Changes of collagen content in uterine ligaments of perimenopausal women with relaxation of pelvic supports / X.Luo ,Fu Zhonghua, Chan Ke Za Zhi.- 2008.- Jun.- Vol.43, №6.- P.422–424.
147. MacDonald, S.1. Complications of Transvaginal Mesh for Pelvic Organ Prolapse and Stress Urinary Incontinence: Tips for Prevention, Recognition, and Management / S.1.MacDonald, R.2.Terlecki, E.3.Costantini, G.2.Badlani // *Eur Urol Focus.*- 2016 Aug.- Vol.2, №3.- P.260-267.

148. Madhu, C. How to use the Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q) system? / C. Madhu, S. Swift, S. Moloney-Geany, M.J. Drake // *Neurourol Urodyn.* – 2018. – №37(6). – P.39–43.
149. Madsen, A.M. Trends in Hysteropexy and Apical Support for Uterovaginal Prolapse in the United States from 2002 to 2012 / A.M.Madsen, C.Raker, V.W.Sung // *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* – 2017. – Vol.23, №6. – P.365-371.
150. Maher, C. Transvaginal mesh or grafts compared with native tissue repair for vaginal prolapse / C.Maher, B.Feiner, K.Baessler, C.Christmann-Schmid, N.Haya, J.Marjoribanks // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – №2(2). – P.CD012079. Published 2016 Feb 9.
151. Maher, C. Surgery for women with anterior compartment prolapse / C.Maher, B.Feiner, K.Baessler, C.Christmann-Schmid, N.Haya, J.Brown // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – № Nov 30. 11. – P. CD004014.
152. Maher, C. Surgery for women with apical vaginal prolapse / C.Maher, B.Feiner, K.Baessler, C.Christmann-Schmid, N.Haya, J.Brown // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – №Oct 1.10. – P. CD012376.
153. Marcu, D. Mesh colposacropexy in the management of anterior vaginal compartment prolapse / D.Marcu, C.Diaconu, L.Iorga, O.Bratu, D.Mischianu // *J Med Life.* – 2019. – №12(1). – P.65–70.
154. Mattsson, N.K. Validation of the short forms of the Pelvic Floor Distress Inventory (PFDI-20), Pelvic Floor Impact Questionnaire (PFIQ-7), and Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire (PISQ-12) in Finnish. / N.K.Mattsson, K.Nieminen, A.Heikkinen, et al. // *Health Qual Life Outcomes.* - 2017.- №15.- P.88.
155. Meijerink, A.M. Tissue composition of the vaginal wall in women with pelvic organ prolapse / A.M.Meijerink, R.H.van Rijssel // *Gynecol Obstet Invest.* – 2015. – №75(1). – P.21–27.
156. Meng, J.W. Association between interleukin-2, interleukin-10, secretory immunoglobulin A and immunoglobulin G expression in vaginal fluid and human

- papilloma virus outcome in patients with cervical lesions / J.W.Meng, J.H.Song // *Oncol Lett.*- 2019.- Nov.18, №5. – P.5543-5548.
157. Meng, JW, Song JH. Association between interleukin-2, interleukin-10, secretory immunoglobulin A and immunoglobulin G expression in vaginal fluid and human papilloma virus outcome in patients with cervical lesions. *Oncol Lett.* 2019 Nov;18(5):5543-5548.
158. Milani, A.L. Long-term outcome of vaginal mesh or native tissue in recurrent prolapse: a randomized controlled trial / A.L.Milani, A.Damoiseaux, J.IntHout, K.B.Kluiwers, M.I.J.Withagen // *Int Urogynecol J.* – 2018. –№29(6). – P.847–858.
159. Morling, J.R. Adverse events after first, single, mesh and non-mesh surgical procedures for stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse in Scotland, 1997-2016: a population-based cohort study / J.R.Morling, D.A.McAllister, W.Agur, C.M.Fischbacher, C.M.Glazener, K.Guerrero, Et al. // *Lancet.*- 2016.- №20.- P.140–153.
160. Nappi, R.E. Vulvar and vaginal atrophy in four European countries: evidence from the European REVIVE Survey / R.E.Nappi, S.Palacios, N.Panay, M.Particco, ML.Krychman // *Climacteric.* – 2016. – №19. – P.188-197.
161. Norinho de Oliveira, P. What to Do With Recurrent Prolapse After Vaginal Mesh Failure? / P.Norinho de Oliveira, N.Bourdel, B.Rabischong, M.Canis, R.Botchorishvili // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2016. – №23(2). – P.161–162.
162. Normand, L. Is the use of synthetic mesh by vaginal route decrease the risk of cystocele recurrence? Clinical practice guidelines / L.Normand, X.Deffieux, L.Donon, B.Fatton, F. Cour // *Prog Urol.*- 2016 Jul.-Vol.26, №1.- P.38-46.
163. Oraekwe, O.I. Genital prolapse: A 5-year review at Federal Medical Centre Umuahia, Southeastern Nigeria / O.I.Oraekwe, M.A.Udensi, K.C.Nwachukwu, U.K.Okali. // *Niger Med J.*- 2016.- Vol.57, №5.- P.286–289.
164. Palacios, S. Treatment of the genitourinary syndrome of menopause / S.Palacios, A.Mejía, J.L.Neyro // *Climacteric.*- 2015.- №18. – P.23–29.

165. Palma, F. Medical and patient attitude towards vaginal atrophy: the AGATA study/ F.Palma, E.Della Vecchia, A.Cagnacci & as the Writing Group of the AGATA study (2016). // *Climacteric*. – 2016. – Vol.9, №6. – P.553–557.
166. Palma, F. Writing group of AGATA study. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study / F.Palma, A.Volpe, P.Villa, A.Cagnacci // *Maturitas*. – 2016. – Vol.83. – P.40–44.
167. Panza, J. Hormone Replacement for Pelvic Floor Disorders / J. Panza, W.S.Reynolds // *Curr Bladder Dysfunct Rep*. – 2019. – №14. – P.266–271.
168. Petros, P.E. On the role of competent ligaments in vaginal surgery, pelvic floor and sexual function / P.E.Petros // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2015. – №12. – P.1397.
169. Portman, D.J. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society / D.J.Portman // *Maturitas*. – 2014. – Vol.79, №3. – P.349–354.
170. Raghunandan, C. A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women / C.Raghunandan, S.Agrawal, P.Dubey // *J. Sex Med*. – 2010. – P.1284–1290.
171. Rahn, D.D. Vaginal estrogen use in postmenopausal women with pelvic floor disorders: systematic review and practice guidelines / D.D. Rahn, R.M.Ward, T.V.Sanses // *The International Urogynecology Journal* . – 2015. – №26. – P.3–13.
172. Ripperda, C.M. Vaginal estrogens: a dual-edged sword in postoperative healing of the vaginal wall / C.M.Ripperda, P.A.Maldonado, J.F.Acevedo, P.W.Keller, Y.Akgul, J.M.Shelton, R.A.Word // *Menopause*. – 2017. – Vol.24, №7. – P. 838–849.

173. Ruiz-Zapata, A.M. Vaginal Fibroblastic Cells from Women with Pelvic Organ Prolapse Produce Matrices with Increased Stiffness and Collagen Content / A.M. Ruiz-Zapata, M.H.Kerkhof, S.Ghazanfari, B.Zandieh-Doulabi, R.Stoop, T.H.Smit, M.N.Helder // *Sci Rep.* – 2016. – № 6. – P.22971.
174. Serati, M. Vaginal cystocele repair and hysteropexy in women with anterior and central compartment prolapse: efficacy and safety after 30 months of follow-up / M.Serati, A.Braga, S.Cantaluppi, G.Caccia, F.Ghezzi, P.Sorice // *Int Urogynecol J.* – 2018. – №29(6). – P.831–836.
175. Setty, P. Vaginal estrogen use and effects on quality of life and urogenital morbidity in postmenopausal women after publication of the Womens Health initiative in NewYork City / P.Setty, L.Redekal, M. P.Warren // *Menopause.* – 2016. – Vol.23, №1. – P.7–10.
176. Shibina, LV. Level of sIgA, IgG, IgA in vaginal secretion in women with chronic in-inflammatory disease of small pelvis organs / L.V.Shibina, L.I.Krasnoproshina, I.M.Ordiiants, O.V.Slatinova, S.A.Skhodova // *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* – 2013 Jul-Aug. – №4. – P.55.
177. Shkarupa, D. The novel technique of post-hysterectomy vaginal vault prolapse repair: Apical sling and "neocervix" / D.Shkarupa, N.Kubin, E.Shapovalova, A.Zaytseva, A.Pisarev, O.Staroseltseva // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* – 2017. – №214. – P.614-21.11-15.
178. Skala, C.E. The effect of genital and lower urinary tract symptoms on steroid receptor expression in women with genital prolapse. / C.E.Skala, I.B.Petry, S.Albrich, A.Puhl, G.Naumann, H.Koelbl // *Int Urogynecol J.* –2011. – №22(6). – P.705–712.
179. Suzme, R. Connective tissue alterations in women with pelvic organ prolapse and urinary incontinence /R.Suzme, O.Yalcin, F.Gurdol, F.Gungor, A.Bilir// *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*- 2007.- Vol.86, №7.- P.882–888.

180. Swenson, C.W. The long and short of it: anterior vaginal wall length before and after anterior repair / C.W.Swenson, A.M.Simmen, M.B.Berger, D.M.Morgan, J.O.DeLancey // *The International Urogynecology Journal*. – 2015. - №26 (7). – P.1035–1039.
181. Takacs, E.B. Sacrocolpopexy: Surgical Technique, Outcomes, and Complications / E.B.Takacs, K.J.Kreder // *Curr Urol Rep*. - 2016. – Vol.17, №12. – P. 90.
182. Teresiński, L. Assessment of morphological changes and steroid receptors in the uteri of postmenopausal women / L.Teresiński, O.Sipak, A.Rył, et al // *Histol Histopathol*. –2019. – №34 (6). – P.631–644.
183. Theofanides, MC. Safety of Mesh for Vaginal Cystocele Repair: Analysis of National Patient Characteristics and Complications / M.C.Theofanides, I.Onyeji, j.Matulay, W.Sui, M.James, D.E.Chung // *J Urol*. – 2017. – №198 (3). – P.632-637.
184. Trivedi, M.K. A Review of hormone-based therapies to treat adult acne vulgaris in women / M.K.Trivedi, K.Shinkai, J.E.Murase // *Int J Womens Dermatol*. –2017. – №3(1). – P.44–52.
185. Witkin ,S. S. Individual immunity and susceptibility to female genital tract infection / S.S.Witkin et al // *Am. J. Obstetrics Gynecology*. – 2000. – Vol.183, – №1. – P.252–256.
186. Wong, K.S. The Relationship of Anterior Vaginal and Apical Position to Postvoid Residual Urine. / K.S.Wong, J.Y.Mei, C.K.Wieslander, C.M.Tarnay // *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. – 2017. – №23 (5). – P.310–314.
187. Wood, S.L. Vaginal Cerclage: Preoperative, Intraoperative, and Postoperative Management / S.L.Wood, J.Owen // *Clin Obstet Gynecol*. – 2016. – №59(2). – P.270–285
188. Wu J.M. Lifetime risk of stress urinary incontinence or pelvic organ prolapse surgery / J.M. Wu, C.A. Matthews, M.M. Conover, V .Pate, F.M. Jonsson // *Obstet Gynecol*. – 2014. – №123(6). – P. 1201-1206.

189. Yu D.D. Identification of novel inverse agonists of estrogen-related receptors $ERR\gamma$ and $ERR\beta$ / D.D.Yu, J.M.Huss, H. Li, B.M. Forman // Bioorg Med Chem. – 2017. – №25(5). – P.1585–1599.
190. Zheng, J.J. Difference in vaginal microecology, local immunity and HPV infection among childbearing-age women with different degrees of cervical lesions in Inner Mongolia. / J.J. Zheng, J.H. Song, C.X. Yu, F.Wang, Wang P.C., J.W. Meng // BMC Womens Health. 2019 Aug 12; 19(1):109.