

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

БЕРГ ПОЛИНА АНДРЕЕВНА

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ
И ЛЕЧЕНИЮ ИМПЛАНТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
В ГИНЕКОЛОГИИ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Ящук Альфия Галимовна**

Уфа – 2024

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ПРОЛАПС ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ. ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Имплант-ассоциированные осложнения после реконструктивных операций на тазовом дне с использованием сетчатого протеза.	12
Факторы риска.....	12
1.2 Роль макрофагов в поддержании хронического воспаления, особенности у пациентов с соматическими системными заболеваниями	19
1.3 Влияние иммунологических факторов на увеличение рисков возникновения имплант-ассоциированных осложнений.....	25
1.4 Возможности профилактики и лечения эрозии слизистой оболочки влагалища	31
1.5 Перспективы применения титановых сетчатых протезов в тазовой хирургии	33
ГЛАВА 2 ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1 Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование	38
2.2 Клинические методы исследования	45
2.3 Лабораторные и инструментальные методы исследования	47
2.4 Методы объективной оценки жалоб при пролапсе тазовых органов	50
2.5 Клиническая характеристика женщин, вошедших в исследование	51
2.6 Статистическая обработка данных.....	53
ГЛАВА 3 ОСЛОЖНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛАПСА ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ.....	54
3.1 Распространенность эрозии слизистой оболочки влагалища и лечение осложнений у пациенток первого этапа.....	54
3.2 Оценка соматического анамнеза у пациенток первого этапа диссертационного исследования	60
3.3 Оценка акушерско-гинекологического анамнеза, эффективности хирургического лечения у пациенток первого этапа диссертационного исследования.....	63
3.4 Данные общеклинических лабораторных методов исследования пациенток первого этапа	77
3.5 Данные иммунологических методов исследования пациенток первого этапа	83

3.6	Предикторы эрозии слизистой оболочки влагалища после хирургического лечения пролапса тазовых органов	90
ГЛАВА 4 ПРОФИЛАКТИКА ЭРОЗИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ВЛАГАЛИЩА		95
4.1	Анализ значимых предикторов эрозии слизистой оболочки влагалища у женщин второго этапа диссертационного исследования	95
4.2	Сравнение интра- и послеоперационных показателей у женщин второго этапа диссертационного исследования.....	101
4.3	Осложнения после оперативного лечения пролапса тазовых органов у пациенток второго этапа диссертационного исследования.....	109
4.4	Алгоритм профилактики и лечения эрозии слизистой оболочки влагалища после реконструктивных операций при пролапсе тазовых органов	114
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		118
ВЫВОДЫ.....		134
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		136
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ		137
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ		139
ПРИЛОЖЕНИЯ.....		153

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

По данным исследований, пролапсом тазовых органов страдают около 44 % рожавших женщин в возрасте от 20 до 59 лет, а также 5,8% нерожавших женщин в этом же возрасте столкнутся с данной патологией (Kong M.K. et al., 2016). Увеличение прогнозируемой распространенности пролапса тазовых органов основано на росте доли населения старшей возрастной группы с 2000 до 2050 года с 11 до 22% (Maher C.M. et al., 2011). Более 300 000 женщин ежегодно подвергаются хирургическому вмешательству по поводу пролапса гениталий, причем наиболее распространенной техникой оперативного вмешательства является бессетчатая хирургия, а самая частая операция – передняя кольпорафия. Ограничение применения данной методики обосновано тем, что частота рецидивов заболевания после передней кольпорафии приближается к 40% (Аполихина И.А. и др., 2019; Ищенко А.И. и др., 2020).

Применение сетчатого протеза при передней кольпорафии уменьшает рецидивирование цистоцеле по сравнению с традиционной передней кольпорафией, что продемонстрировано исследователями (Maher C.M. et al., 2011). Тем не менее, все чаще сообщается об осложнениях, характерных только для сетчатых эндопротезов (боль, деформация, эрозия слизистой оболочки влагалища (ЭСОВ), деформация в области сетчатого протеза). Частота их возникновения варьирует от 2,7 до 20,0% среди всех прооперированных женщин и составляет в среднем 10,8% (Мгелиашвили М.В. и др., 2021; Deng T. et al., 2016; Herman H.G. et al., 2019; Kim T.Y., Jeon M.J., 2020; MacCraith E. et al., 2021).

Эрозия слизистой оболочки влагалища является серьезным имплант-ассоциированным осложнением, которое существенно снижает качество жизни пациенток, более 80% из которых перенесут повторное хирургическое вмешательство в связи с возникшим осложнением. Данный вид послеоперационных осложнений морфологически представляет собой наличие

дефекта слизистой оболочки влагалища после реконструктивных операций по коррекции генитального пролапса с применением сетчатых полипропиленовых имплантов (Буянова С.Н. и др., 2020; Ищенко А.И. и др., 2020). В связи с этим представляются актуальными разработка первичных мер профилактики эрозии слизистой оболочки влагалища, создание группы высокого риска имплант-ассоциированных осложнений с целью проведения данной группе женщин оперативного вмешательства с минимальными рисками осложнений.

После имплантации сетчатого протеза воспалительная реакция тканей достигает наивысшего уровня через 24 – 48 часов, и со временем должна постепенно снижаться до нормальной (Zheng F. et al., 2004; Gerullis H. et al., 2014). В ряде исследований А. Dievernich и соавторов (2022) и Ф. Heumann и соавторов (2019) продемонстрирована стойкая воспалительная реакция, вызванная макрофагами, М2, Т-лимфоцитами и нейтрофильными гранулоцитами в тканях после установки полипропиленового сетчатого протеза, которые доказывают активацию местного иммунитета в тканях вокруг импланта.

Рядом исследователей (Wang H. et al., 2022) было описано существование взаимосвязи между более выраженной экспрессией рецепторов CD68 лимфоцитов с более высоким классом деградации сетчатого протеза, что указывает на постоянное накопление макрофагов в результате усиления деградации полипропилена. Таким образом, наблюдается выраженный провоспалительный потенциал иммунной системы у пациентов с деградацией полипропиленового сетчатого протеза.

Провоспалительный баланс моноцитов значительно изменяется с достижением пожилого возраста, при соматических заболеваниях, таких как ожирение и сахарный диабет, что предопределяет экспрессию генов HSPCs и нарушает их дифференцировочный потенциал и функцию. Эти aberrантные сигнатуры сохраняются и передаются моноцитам, что еще больше нарушает поляризацию макрофагов и дисбаланс фенотипа макрофагов М1 / М2 на протяжении всего процесса заживления раны, какой и является эрозия слизистой оболочки влагалища.

Проведенное сравнительное исследование отечественных ученых (Сарбаева Н.Н. и др., 2013) показало, что наименьшая миграция активных макрофагов и, таким образом, наибольшая сохранность имплантата отмечаются при использовании титаносодержащих материалов в сравнении с полипропиленовыми СП. В связи с этим использование титановых сетчатых протезов в реконструктивной гинекологии является перспективным направлением в аспекте применения у пациенток с целью снижения частоты эрозии слизистой оболочки влагалища.

Цель исследования

Совершенствование системы профилактических и лечебных мероприятий у женщин с пролапсом тазовых органов для снижения частоты эрозии слизистой оболочки влагалища.

Задачи исследования

1. Выявить факторы риска развития эрозии слизистой оболочки влагалища после реконструктивных операций при пролапсе тазовых органов с применением полипропиленового сетчатого протеза.
2. Оценить иммунологический статус у женщин после реконструктивных операций по поводу пролапса тазовых органов с применением и без полипропиленового сетчатого протеза.
3. Провести сравнительный анализ отдаленных результатов лапароскопической сакрокольпопексии у пациенток высокого риска развития эрозии слизистой оболочки влагалища с применением титанового сетчатого протеза в сравнении с полипропиленовым сетчатым протезом.
4. Разработать алгоритм профилактики и лечения эрозии слизистой оболочки влагалища после реконструктивных операций при пролапсе тазовых органов с применением полипропиленового сетчатого протеза.

Научная новизна

Установлена связь гипертонической болезни, сахарного диабета 2 типа, пременопаузы, травматичных вагинальных родов, родов в возрасте 35 лет и более, семейного анамнеза тазового пролапса, превышения уровня показателей

липидограммы с эрозией слизистой оболочки влагалища после реконструктивных операций по поводу пролапса тазовых органов с применением полипропиленового сетчатого протеза.

Проведено иммунологическое культуральное исследование моноцитов крови у пациенток с эрозией слизистой оболочки влагалища, а также без осложнений после применения и без использования полипропиленовых сетчатых протезов после реконструктивных операций по поводу пролапса тазовых органов.

Выявлено снижение относительного уровня экспрессии гена TNF- α моноцитов и макрофагов в группе пациенток с установленным полипропиленовым сетчатым протезом в сравнении с группой нативной хирургии пролапса тазовых органов.

Проведена оценка эффективности лапароскопической сакрокольпопексии у пациенток высокого риска развития эрозии слизистой оболочки влагалища с применением титанового сетчатого протеза в сравнении с полипропиленовым сетчатым протезом в аспекте снижения частоты данного осложнения.

Разработана шкала прогнозирования риска развития эрозии стенки влагалища после проведения операции при пролапсе тазовых органов с использованием полипропиленового сетчатого протеза.

Создан алгоритм профилактики и лечения эрозии слизистой оболочки влагалища после реконструктивных операций при пролапсе тазовых органов.

Теоретическая и практическая ценность работы

Установлена связь экстрагенитальных заболеваний (гипертонической болезни, сахарного диабета 2 типа), данных акушерско-гинекологического анамнеза (пременопаузы на момент оперативного лечения, травматичных вагинальных родов, родов в возрасте 35 лет и более, семейного анамнеза тазового пролапса), превышения уровня показателей липидограммы с формированием эрозии слизистой оболочки влагалища после реконструктивных операций по поводу пролапса тазовых органов с применением полипропиленового сетчатого протеза.

Проведено иммунологическое культуральное исследование моноцитов и макрофагов крови у пациенток после реконструкции тазового дна, найдена взаимосвязь снижения относительного уровня экспрессии гена TNF- α моноцитов и макрофагов с установкой полипропиленового сетчатого протеза.

Создана шкала прогнозирования риска развития эрозии слизистой оболочки влагалища после проведения операции при пролапсе тазовых органов с использованием полипропиленового сетчатого протеза.

Разработан алгоритм профилактики и лечения эрозии слизистой оболочки влагалища после реконструктивных операций при пролапсе тазовых органов.

Усовершенствована схема дифференцированного подхода для проведения пациентам консервативного или хирургического лечения эрозии слизистой оболочки влагалища.

Методология и методы исследования

Первый этап диссертационного исследования представляет собой ретроспективный анализ историй болезни пациенток после хирургического лечения пролапса тазовых органов в сочетании с проспективной частью наблюдения (диагностика осложнений лечения, иммунологическое культуральное исследование). На этом этапе были выявлены основные факторы риска развития эрозии слизистой оболочки влагалища, создан алгоритм профилактики и лечения эрозии слизистой оболочки влагалища после реконструктивных операций при пролапсе тазовых органов для дифференцированного подхода к профилактике и лечению пациенток с данным осложнением. Для проверки эффективности предложенного алгоритма был создан второй этап диссертационного исследования – проспективное рандомизированное контролируемое исследование.

Методология исследования включала сравнительный анализ данных историй болезни пациенток с эрозией слизистой оболочки влагалища, а также пациенток без имплант-ассоциированных осложнений и прооперированных с использованием нативных тканей по поводу пролапса тазовых органов. Также было выполнено сравнение эффективности лапароскопической сакрокольпопексии у пациенток высокого риска эрозии слизистой оболочки влагалища с применением титанового

сетчатого протеза в сравнении с полипропиленовым сетчатым протезом. Определены дополнительные значимые клинические и диагностические факторы риска формирования эрозии слизистой оболочки влагалища после реконструктивных операций по поводу пролапса тазовых органов с применением полипропиленового сетчатого протеза. Работа выполнена с соблюдением принципов доказательной медицины, осуществлен отбор пациенток, согласно критериям включения и исключения, проведена статистическая обработка полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. Наличие у пациенток перед оперативным лечением пролапса тазовых органов гипертонической болезни, сахарного диабета 2 типа, состояния пременопаузы, травмы промежности 3 степени и более в родах, эпизиотомии в анамнезе, вагинальных родов в возрасте более 35 лет, семейного анамнеза пролапса тазовых органов, а также уровня общего холестерина в периферической венозной крови более 5,1 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности – более 3,1 ммоль/л, а триглицеридов – более 2,1 ммоль/л способствует увеличению рисков развития эрозии слизистой оболочки влагалища после выполнения оперативного лечения с применением полипропиленового сетчатого протеза.

2. У пациенток с установленным полипропиленовым сетчатым протезом наблюдается снижение относительного уровня экспрессии гена TNF- α моноцитами и макрофагами в связи с уменьшением интенсивности провоспалительной реактивности системного иммунного ответа вследствие длительной его стимуляции.

3. Использование титанового сетчатого протеза при проведении лапароскопической сакрокольпопексии является эффективным в снижении частоты эрозии слизистой оболочки влагалища в сравнении с использованием полипропиленового сетчатого протеза.

4. Предложенный алгоритм профилактики и лечения эрозии слизистой оболочки влагалища после реконструктивных операций при пролапсе тазовых

органов позволяет выявить группу высокого риска, провести эффективную профилактику и лечение данного осложнения.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены и используются в практической работе гинекологического отделения ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова (г. Уфа). Материалы и результаты исследования применяются в учебном процессе в виде учебного пособия, лекций и практических занятий для студентов, клинических ординаторов и аспирантов кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России).

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 5 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Минобрнауки России, получен 1 патент на изобретение.

Апробация диссертации. Основные результаты диссертационной работы доложены на: 3-м Всероссийском научно-практическом Конгрессе с международным участием «Инновации в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» (г. Санкт-Петербург, 2021 г.); Республиканской конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (г. Уфа, 2022 г.); XV Региональном научно-образовательном форуме «Мать и дитя» в конкурсе молодых ученых (г. Уфа, 2022 г.); II Евразийском конгрессе урологов (г. Уфа, 2023 г.); конкурсе молодых ученых «Репродуктивная медицина: взгляд молодых – 2023» в рамках V Общероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов «Оттовские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2023 г.).

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании проблемной комиссии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России «Научные основы охраны здоровья женщины, матери, плода и новорожденного» и заседании кафедры

акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (от 29.05.2023 протокол №3).

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в определении и постановке цели и задач, разработке дизайна, поиске и изложении данных литературы по теме диссертации. Автор лично принимал участие в предоперационной подготовке пациентов, проведении оперативного лечения при пролапсе тазовых органов, ведении в раннем и позднем послеоперационном периоде, контроле за состоянием пациенток на амбулаторном этапе после операции. Осуществлял забор и подготовку биологического материала (производил забор периферической венозной крови), участвовал в анализе результатов иммунологического анализа. Диссертантом проведены анализ медицинской документации, статистическая обработка данных и научное обобщение полученных результатов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 1, 4 и 5 паспорта по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания клинического материала и методов исследования, 2 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, библиографического указателя литературы, включающего 154 источника, из них 59 отечественных и 95 зарубежных авторов, и приложения. Диссертация иллюстрирована 31 рисунком и 14 таблицами.

ГЛАВА 1 ПРОЛАПС ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ. ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Имплант-ассоциированные осложнения после реконструктивных операций на тазовом дне с использованием сетчатого протеза.

Факторы риска

Более 300 000 женщин ежегодно подвергаются хирургическому вмешательству по поводу пролапса гениталий, причем наиболее распространенной техникой оперативного вмешательства является бессетчатая хирургия, а самая частая операция – передняя кольпорафия. При этом методе оперативного лечения для реконструкции тазового дна используются собственные ткани пациента, утратившую свою функциональную полноценность, при этом не обеспечивается должная апикальная поддержка на длительное время [53]. В последних исследованиях сообщается, что частота рецидивов после передней кольпорафии приближается к 40% [2, 27, 41, 43, 51]. Именно высокая частота рецидивирования пролапса тазовых органов при применении бессетчатых технологий привела исследователей к поиску новых методов хирургической коррекции [8, 9, 19, 36, 44, 49].

В поисках улучшения послеоперационных исходов у пациенток с пролапсом тазовых органов тазовые хирурги начали использовать трансплантаты для улучшения качества оказываемой помощи. Первые из исследователей начали использовать алло- и ксенотрансплантаты в реконструктивной хирургии тазового дна, однако успех этих трансплантатов со временем снизился из-за непредсказуемой реакции ткани и снижения прочности на растяжение. Следующим этапом было принято решение об использовании синтетического сетчатого протеза для улучшения хирургических исходов при генитальном пролапсе.

Кохрейновский обзор 40 исследований продемонстрировал, что применение сетчатого протеза при передней кольпорафии уменьшает рецидивирование цистоцеле по сравнению с традиционной передней кольпорафией [138]. Тем не менее качество жизни значительно не улучшилось при использовании сетчатого протеза в этом исследовании. Кроме того, все чаще сообщается об осложнениях, характерных только для сетчатых эндопротезов (боль, деформация, эрозия слизистой оболочки влагалища (ЭСОВ), деформация в области сетчатого протеза), частота их возникновения варьирует от 2,7 до 20,0% среди всех прооперированных женщин, составляя в среднем 10,8% [4, 23, 57, 59, 81, 106, 134, 136].

Большое количество имплант-ассоциированных осложнений (ИАО) привело к ограничению использования полипропиленовых сетчатых протезов в хирургии малого таза [7, 34]. В 2008 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) [90] выпустило первое сообщение по безопасности, что касалось серьезных осложнений, связанных с использованием полипропиленового СП для лечения пролапса тазовых органов. Почти 3 года спустя, после увеличения числа зарегистрированных побочных эффектов, FDA выпустило второе сообщение по безопасности. В 2014 году FDA [91] поручило провести предварительные исследования рынка для оценки безопасности и эффективности сетчатых имплантатов для лечения ПТО, а в январе 2016 года классифицировало их как устройства высокого риска класса III. Несколько национальных организаций, включая Американское урогинекологическое общество, впоследствии опубликовали руководящие принципы, в которых говорится, что установка вагинальной сетки должна выполняться только опытными хирургами, которые отслеживают послеоперационные результаты и получают строгое информированное согласие на установку импланта с обсуждением всех возможных осложнений.

Комитеты по стандартизации и терминологии, Международная урогинекологическая ассоциация в 2010 году опубликовали новую классификацию ИАО, чтобы лучше сопоставлять возможные осложнения после различных методов хирургического лечения ПТО. Эта классификация основана на категории (С),

времени (Т) и месте (S) возникновения ИАО, а также охватывает все осложнения при имплантации сетчатого протеза и учитывает аномалии заживления тканей. Время считают от даты операции до момента постановки клинического диагноза осложнения. Разработчики классификации ставили своей целью упорядочить осложнения и методики операций, после которых они возникли, для проведения исследований по причинам их возникновения. Однако широкого распространения данная классификация не получила.

Частота рецидива ПТО после установки полипропиленового СП трансвагинальным доступом составляет примерно 10% [29, 138]. Это сообщили исследователи [133] в своем многоцентровом проспективном исследовании из 294 женщин, которым была проведена передняя и/или задняя кольпорафия с использованием полипропиленового СП Prolift (Этикон, Джонсон и Джонсон, Сомервилл, Нью-Джерси, США). Курение, общий объем сетки и недостаточный хирургический опыт были факторами риска ЭСОВ в данном исследовании. Данные осложнения наблюдались у 30% женщин, которые курили, в отличие от 9% некурящих, $p < 0,001$. Такие результаты можно объяснить преобладанием вазоспастических процессов у курящих женщин, тем самым нарушается микроциркуляция во всех тканях, а также в области операционной раны, не формируется функционально полноценная ткань, а в условиях гипоксии стимулируется образование фиброзной ткани, что приводит к деформации, ретракции СП. Увеличение объема СП отрицательно влияет на наличие ИАО, что объясняется более обширным контактом нативных тканей с полипропиленовым СП. При правильном расположении СП он лежит субфасциально, а наличие небольшого хирургического опыта предполагает ошибки в оперативной технике, чем и обусловлены данные осложнения.

У. Kaufman и соавторы [65] также провели проспективное исследование 114 женщин, которым была проведена передняя и/или задняя кольпорафия с использованием полипропиленового СП Prolift, установленного трансвагинально. Они обнаружили, что молодой возраст пациентки и раннее возобновление сексуальной активности являются факторами риска имплант-ассоциированных

осложнений, что, возможно, связано с активной воспалительной реакцией на сетчатый имплант в связи с активным кровоснабжением. Средний возраст пациентов с осложнениями после установки сетчатого протеза составил 52 года по сравнению со средним возрастом 62 года для пациентов без ИАО, $p = 0,007$.

Укорочение полипропиленового СП, установленного трансвагинально, является серьезным осложнением, которое связано со значительной заболеваемостью. Это определяется как усадка сетки *in vivo*, которая приводит к вагинальной боли при движении и диспареунии. Считается, что усадка трансплантата происходит либо из-за воспалительной реакции на сетку, либо из-за недостаточного врастания ткани в имплант. При осмотре у женщин с деформацией сетчатого протеза имеются локализованные участки напряжения и болезненности в области импланта. Первоначальное консервативное лечение боли включает в себя тренировку мышц тазового дна, местную эстрогенотерапию и вагинальные расширители.

К. Svabik и соавторы [152] проспективно оценили длину сетчатого протеза у 36 женщин после передней кольпорафии, выполнив трансвагинальное ультразвуковое исследование после операции через 4 дня и через 4 месяца. Длина сетчатого протеза уменьшилась с 90,3 до 57,1 мм ($P < 0,0001$) на четвертый послеоперационный день. Авторы пришли к выводу, что резкое уменьшение начальной длины сетки было вызвано интраоперационным складыванием сетки, и поставили под сомнение соответствующий размер и технологию установки этих сетчатых имплантатов первого поколения, используемых для лечения пролапса тазовых органов.

D. Altman и соавторы [70] провели крупнейшее многоцентровое РКИ, опубликованное на сегодняшний день, где сравнивали переднюю кольпорафию, укрепленную сетчатым протезом (Prolift), с традиционной передней кольпорафией. Успех определялся как совокупность достижения стадии POP-Q 0 или I стадии и отсутствия выпуклости влагалища через 1 год после операции. Из 389 женщин со II или более стадией ПТО и наличия цистоцеле 200 человек перенесли переднюю кольпорафию с сетчатым протезом, а 189 – традиционную переднюю

кольпорафию. Через 1 год первичный результат был достигнут у 60,8% пациентов в группе с применением сетчатого протеза Prolift по сравнению с 34,5% пациентов в группе традиционной кольпорафии, $p < 0,001$. В группе с применением сетчатого протеза Prolift интраоперационная кровопотеря составила 84,7 мл по сравнению с 35,4 мл в группе передней кольпорафии, $p < 0,001$. Кроме того, сообщалось о хирургическом вмешательстве для коррекции ЭСОВ у 3,2% женщин в группе с применением сетчатого протеза Prolift.

Эрозия слизистой оболочки влагалища является серьезным ИАО, которое существенно снижает качество жизни пациенток, более 80% из которых перенесут повторное хирургическое вмешательство в связи с возникшим осложнением. Данный вид послеоперационных осложнений морфологически представляет собой наличие дефекта слизистой оболочки влагалища после реконструктивных операций по коррекции генитального пролапса с применением сетчатых полипропиленовых имплантов [24, 50]. Частота подобного осложнения, по данным разных авторов, составляет от 3,8 [134] до 20,8% [136], в среднем – до 10,8% [100].

В недавнем систематическом обзоре [93] частота возникновения ЭСОВ от всех операций с применением полипропиленового СП составила от 1,4 до 19% при коррекции переднеапикального пролапса, а при коррекции ректоцеле в комбинации с апикальным пролапсом частота данного осложнения значительно возросла до 36% в некоторых исследованиях. Сами авторы систематического обзора объясняют полученные результаты большим объемом полипропиленового СП с нативными тканями пациента в этом случае хирургической коррекции. Также в данном обзоре исследователи отмечают низкую частоту рецидивирования ПТО при применении сетчатой хирургии по сравнению с бессетчатой.

Клиническими признаками ЭСОВ являются кровянистые или гнойные выделения из половых путей, боль во влагалище, диспареуния, но известно и бессимптомное обнаружение дефекта слизистой оболочки при плановом гинекологическом осмотре. Наиболее часто это осложнение обнаруживается у пациенток в первые 24 – 36 месяцев после оперативного лечения с применением СП, но нередки случаи формирования ЭСОВ и после этого времени, до 10 лет от

времени установки импланта. Отечественные исследователи [18, 19] опубликовали сроки возникновения ЭСОВ у своих пациенток, в основном диагностика происходила от 13 до 36 месяцев с момента установки импланта, но при эрозии задней стенки влагалища у 40% пациенток это осложнение было диагностировано спустя более 36 месяцев. В следующем исследовании зарубежных ученых [106] по дате возникновения ЭСОВ озвучены данные о том, что наиболее часто диагностика происходит в срок от 0 до 24 месяцев от момента имплантации, но частота осложнения увеличивается с течением времени с вероятностью, по оценкам, 10% к 7 годам.

Указанное исследование [106] было проведено с целью изучения факторов риска ЭСОВ у женщин с переднеапикальным пролапсом тазовых органов после сакрокольпопексии (СКП) с применением полипропиленового сетчатого протеза. Именно оперативная техника СКП авторами была выполнена не случайно, так как именно при данном виде оперативной коррекции демонстрируются лучшие результаты по лечению переднеапикального ПТО [33, 55, 64, 141]. Сакрокольпопексия – это вид оперативного лечения ПТО, при котором подвешивается культия влагалища к крестцовому мысу с помощью полипропиленового сетчатого протеза. Эта операция может быть выполнена с помощью лапаротомии или лапароскопии (с или без роботизированной помощи).

В нескольких исследованиях сообщалось [45, 52, 62, 63, 121, 128, 135, 149], что курение, сопутствующая гистерэктомия, заместительная терапия эстрогенами и поздняя стадия ПТО могут увеличить риск ЭСОВ после СКП. Однако эти исследования имели некоторые методологические недостатки (например, небольшой размер выборки, использование полипропиленовой сетки, отличной от 1-го типа (в настоящее время не используется), и возможные побочные эффекты, возникающие в результате разнообразных условий). Более того, большинство женщин, включенных в эти исследования, были европеоидами; поэтому результаты не могут быть непосредственно применены к женщинам разного этнического происхождения.

Исследователи Т.У. Kim, М.Ј. Jeon [106] продемонстрировали в своей статье, что в течение среднего 2-летнего периода наблюдения (диапазон 1 – 116 месяцев) эрозия слизистой оболочки влагалища была обнаружена у 8,0% женщин. Все эрозии располагались в верхней части влагалища. Средний интервал от операции до обнаружения эрозии сетки составил 4 месяца (диапазон 1 – 56 месяцев). Наиболее частой жалобой были аномальные вагинальные кровотечения или выделения (55%); однако остальные (45%) случаи ЭСОВ протекали бессимптомно, а при осмотре шейки матки в зеркалах наблюдалась ЭСОВ. Большинство случаев осложнения (90%) были первоначально пролечены консервативно, лечение состояло из вагинального эстрогена и / или антибиотиков с иссечением открытых участков сетчатого протеза или без него и 1 путем хирургической ревизии в операционной. В итоге в 64% случаев ЭСОВ не ликвидировались при консервативной терапии и, в конечном итоге, потребовали хирургической коррекции в операционной, что указывает на большое значение осложнения как для оперирующего врача, так и для пациентки. В данном исследовании было выяснено, что эстрогенный статус был единственным независимым фактором риска ЭСОВ. Риск эрозии слизистой оболочки влагалища был в 4,5 раза выше у женщин в пременопаузе, чем у женщин в менопаузе, не получавших заместительную гормональную терапию эстрогенами (ЗГТ) (95% ДИ 1,9–10,9, $p < 0,01$). Женщины в менопаузе, принимавшие ЗГТ, также имели повышенный риск, но статистически незначимо (коэффициент риска 2,5, 95% ДИ 0,9–6,6; $p = 0,07$). Свою выявленную взаимосвязь относительно высокого эстрогенного статуса и ЭСОВ авторы исследования объясняют тем, что у более молодых пациенток наиболее часто встречаются именно семейные формы ПТО. А также назначение ЗГТ чаще всего в их стране связано с жалобами на сухость во влагалище, выявление генитоуринарного менопаузального синдрома, а следовательно, имеет место атрофия эпителия влагалища, что, вероятно, влияет на увеличение частоты ЭСОВ. Целесообразно также добавить, что именно эстрогены способствуют увеличению интенсивности кровотока во влагалище, а этот фактор

способствует привлечению иммунных клеток крови, усилению иммуновоспалительной реакции на имплант.

1.2 Роль макрофагов в поддержании хронического воспаления, особенности у пациентов с соматическими системными заболеваниями

В связи с длительной реакцией окружающих тканей на имплант при его установке можно сказать, что место установки эндопротеза у женщин с ИАО становится хронической раной, так как требуется более длительное время для эффективной интеграции собственных тканей в чужеродную ткань, которой и является сетчатый протез. Определение хронической раны подразумевает рану, которая не заживает упорядоченно за предсказуемый промежуток времени, а чаще длительно остается на фазе воспаления [60, 137].

Распространенность хронических ран увеличивается с каждым годом и связана с пожилым возрастом, соматическими заболеваниями, такими как ожирение, сосудистые заболевания и сахарный диабет [137].

Многочисленные данные показали, что такие раны тесно связаны с нарушением перехода фенотипа провоспалительных макрофагов в противовоспалительные фенотипы в ранах [68, 110, 116, 143]. Макрофаги играют важную роль в организации переходов между тремя фазами заживления. Их фенотип легко изменяется в соответствии с пространственно-временными сигналами во время восстановления [119].

Многие функциональные свойства, приписываемые макрофагам, обнаруживаются в таких моделях кожных ран, как очистка, фагоцитоз и презентация антигена в фазе воспаления [87], рекрутирование стволовых клеток и реваскуляризация в фазе пролиферации [117] и передача внеклеточной сигнализации в фазе ремоделирования благодаря их пластичности и гетерогенности [122]. В последнее время особое внимание уделяется их разрешению воспаления и сдвигу в сторону регенерации [111]. И макрофаги также были признаны «фоновым действующим лицом», участвующим в

иммуномодуляции при многочисленных заболеваниях [84]. Эта популяция иммунных клеток рассматривалась как многообещающая терапевтическая мишень, и потенциально ею можно манипулировать тканеспецифичным образом. Например, истощение провоспалительных макрофагов оказывает универсальное защитное действие при остром повреждении почек [118]. Моноклональные антитела, ингибирующие макрофагические провоспалительные пути, достигают терапевтической эффективности при остеоартрите [145]. Таким образом, обзор пластичности, гибкости и гетерогенности макрофагов при физиологических и патологических состояниях может не только дать ключ к пониманию, позволяющий модифицировать неправильную кинетику ответа макрофагов при хронических ранах, но и внести вклад в понимание и идентификацию новых терапевтических мишеней для других поврежденных тканей.

Макрофаги в ранах происходят из двух основных источников – резидентных тканей и костного мозга, последний занимает большую долю и играет доминирующую роль в заживлении ран [82]. Их существенная роль в заживлении ран уже давно хорошо известна в классической модели истощения макрофагов. Трансгенная мышинная модель индуцируемого истощения макрофагов выявила длительное воспаление, нарушение неоваскуляризации, нарушение дифференцировки фибробластов и замедленное заживление после неизбежного уничтожения макрофагов в ранах, что подтверждает представление о том, что макрофаги являются ключевыми регуляторами для обеспечения надлежащего заживления [60]. А избирательное истощение макрофагов на разных стадиях заживления раны подразумевает, что макрофаги играют различные роли на протяжении всего процесса заживления [86].

Резидентные и рекрутируемые макрофаги играют важную роль в реакции на повреждение тканей [112]. После травмы резидентные кожные макрофаги являются наиболее ранними ответчиками, вызывающими воспалительную реакцию путем выделения перекиси водорода, что приводит к последовательному набору нейтрофилов и моноцитов крови. Впоследствии рекрутированные

моноциты дополнительно дифференцируются в макрофаги под действием NADPH-оксидазы 1 и 2 (NOX1 и NOX2) [124, 146]. Во время раннего заживления ран макрофаг проявляет воспалительный фенотип, известный как классически активированный макрофаг M1. Они действуют как первая линия защиты от патогена в основном двумя путями, а именно – распознают связанные с патогеном модифицирующие белки (PAMPs) на поверхности бактерий или грибов с образованием фаголизосомы и высвобождают антибактериальные медиаторы, такие как активные формы кислорода (АФК) и активные формы азота [151]. Более того, они участвуют в удалении клеточного мусора и очистке апоптотических нейтрофилов [105]. Они продуцируют многочисленные провоспалительные цитокины и хемокины, такие как фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин- 1β (IL- 1β), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) и лиганд 2 хемокина (C-C мотив) (Ccl2), привлекают защитные компоненты и стимулируют пролиферацию раневых клеток, таких как фибробласты и кератиноциты. Кроме того, макрофаги M1, по-видимому, участвуют в инициации ангиогенеза посредством секреции ангиогенных стимуляторов, включая фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), основной фактор роста фибробластов (FGF2), IL-8 и CCL5 [142].

На следующей фазе классически активированный фенотип M1 постепенно смещается в сторону альтернативно активированного фенотипа M2, что является определяющим событием для перехода от фазы воспаления к фазе пролиферации [109]. Фенотип M2 известен как макрофаг, связанный с заживлением, подавлением воспалительных факторов и усилением противовоспалительных цитокинов, включая TGF- β , IL-10 и факторы роста, такие как факторы роста, полученные из тромбоцитов (PDGF), резистин-подобная молекула- α (Relma), эпидермальный фактор роста и фактор роста эндотелия сосудов- α (Vegfa), которые стимулируют восстановление тканей [125].

Из-за высокой пластичности макрофаги M2, участвующие в заживлении, в настоящее время подразделяются на три разных подтипа (M2a, M2b и M2c) [113]. Макрофаги M2a становятся более распространенными по мере заживления

ран и продуцируют высокие уровни аргиназы-1 (Arg-1), PDGF, инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) и других цитокинов [148]. Более того, как про-фиброзный фенотип, они непосредственно секретируют связанные с фиброзом белки, способствующие отложению коллагена в ранах [154].

Кроме этого, они способствуют ангиогенезу, пролиферации, миграции и дифференцировке фибробластов [150]. Макрофаги M2b рассматриваются как смешанный регуляторный фенотип, который уравнивает противовоспалительные и провоспалительные функции благодаря их выработке провоспалительных цитокинов (например, TNF- α , IL-6 и IL-1), а также большого количества противовоспалительного цитокина IL-10 [75].

Макрофаги M2c рассматриваются как макрофаги для восстановления тканей, которые проявляют сильную противовоспалительную активность, высвобождая большое количество IL-10 и усиливая поведение регуляторных T-клеток [131], и играют роль в ангиогенезе за счет увеличения миграции эндотелиальных клеток и образования трубок [71].

По мере заживления ран происходит жесткая регуляция фенотипа макрофагов, переключающегося с M1-провоспалительного на M2-противовоспалительный (способствующий заживлению) фенотип, что способствует плавному протеканию процесса восстановления [132]. Однако при патологических состояниях, таких как ожирение, сахарный диабет, макрофаги M1 в ранах были ограничены неполным переключением на фенотип M2, что приводило к остановке процесса репарации в фазе воспаления [114]. Дополнительные исследования показывают, что эпигенетический механизм участвует в программировании макрофагов, смещенных в сторону провоспалительного фенотипа при ожирении.

Повышенное количество циркулирующих моноцитов также было выявлено у пациентов с сахарным диабетом [74]. Кроме того, более высокий потенциал образования колониеобразующих единиц гранулоцитов / макрофагов в изолированных клетках костного мозга, а также повышенное количество и пролиферация предшественников гранулоцитов-макрофагов и обычных

миелоидных предшественников также были обнаружены при диабете [98]. Эти результаты предполагают механистическую связь между нейтрофилами и моноцитами. Исследование, проведенное P.R. Nagareddy и соавторами [98], показало, что истощение нейтрофилов нормализует уровень моноцитов у мышей с диабетом.

Однако в исследовании J. Yan и соавторов наблюдалась противоположная тенденция. Это говорит о том, что сахарный диабет (СД) 2 типа вызывает снижение дифференцировки гематopoэтических стволовых клеток и клеток-предшественников (HSPCs) в сторону моноцитов/ макрофагов посредством Dnmt1-зависимых репрессивных модификаций генов, ассоциированных с миелоидным происхождением, таких как Notch1, PU.1 и Klf4 [85].

Приведенные выше данные демонстрируют, что раневой M1-доминантный фенотип макрофагов устанавливается на уровне костного мозга. Микроокружение в костном мозге значительно изменяется при патологических состояниях, таких как старение, ожирение и диабет, что предопределяет экспрессию генов HSPCs и нарушает их дифференцировочный потенциал и функцию. Эти aberrантные сигнатуры сохраняются и передаются моноцитам, что еще больше нарушает поляризацию макрофагов и дисбаланс фенотипа M1 / M2 на протяжении всего процесса заживления раны.

В настоящее время существуют две теории, касающиеся изменений количества макрофагов в хронических ранах. Одной из них является то, что большое количество макрофагов проникает в хронические раны в результате усиленного монопоэза, сопровождающегося усиленной мобилизацией в кровотока. Другая заключается в том, что количество макрофагов значительно снижается во время воспалительной фазы у мышей с сахарным диабетом, что частично объясняется ослабленным хемотаксисом в рану [129]. Несоответствие в количестве раневых макрофагов между исследованиями может быть результатом технических различий в оценке раневых макрофагов и требует дальнейших исследований. Тем не менее в любом случае хронические раны часто описываются

как «остановленные» в фазе воспаления с затрудненным переходом фенотипа M1 / M2 на более поздних стадиях заживления раны.

Старение макрофагов не только ухудшает их поляризацию от провоспалительного фенотипа к тому, который поддерживает репаративные процессы, но также влияет на микроокружение раны и биологические функции других репаративных клеток посредством паракринных эффектов. В литературе также существует консенсус в отношении того, что макрофаги M1 в диабетических ранах страдают от дисфункционального эффероцитоза из-за снижения экспрессии PPAR- γ , что приводит к увеличению накопления апоптотических клеток в месте раны [115]. Это бремя, в свою очередь, усиливает провоспалительную активность и поддерживает воспалительную фазу [111].

Как упоминалось выше, известно, что высокий уровень глюкозы, возраст или окислительный стресс ингибируют поляризацию M1 / M2 и способствуют экспрессии провоспалительных цитокинов в чрезмерно активированных макрофагах M1. Пациенты с диабетом имеют более высокие уровни TNF- α , MCP-1 в сыворотке, что связано с неспособностью заживления ран диабетической стопы [120]. Кроме того, эти провоспалительные вещества могут образовывать петлю положительной обратной связи для поддержания стойкого провоспалительного фенотипа макрофагов раны. Например, R.E. Mirza и соавторами обнаружено [115], что интерлейкин-1 β (IL-1 β) и TNF- α в качестве провоспалительных факторов повышаются в раневых макрофагах с диабетом как у мышей, так и у людей. Макрофаг, полученный из костного мозга, проявлял фенотип провоспалительных раневых макрофагов при культивировании на кондиционированной среде хронических ран, подтверждая представление о том, что провоспалительные медиаторы участвуют в персистирующем воспалительном фенотипе макрофагов в ранах [115]. Следовательно, при хронических ранах наблюдается высокая провоспалительная среда, и воспалительные факторы могут препятствовать поляризации макрофагов M1 / M2, которые, в свою очередь, способствуют поддержанию провоспалительной среды.

Хронические раны часто сопровождаются инвазией и инфицированием бактерий из-за их уникального микроокружения. Из хронических ран было выделено несколько видов бактерий, некоторые из них также влияют на поляризацию макрофагов от M1 до M2 [130]. Например, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) является часто обнаруживаемым грамотрицательным патогеном в ранах без биопленки при сахарном диабете [77].

Повышенное накопление провоспалительной активности в ранах происходит от адипоцитов из-за их гипертрофии при диабете [94]. Недавно многочисленные открытия подтвердили концепцию, согласно которой сахарный диабет и метаболический синдром являются системными воспалительными заболеваниями [94]. Эта сильная связь с гипертрофией адипоцитов приводит к липотоксичности и избыточной выработке хемокинов и цитокинов [88]. Более того, чрезмерное расширение адипоцитов вызывает состояние стресса и, в конечном итоге, приводит к апоптозу для высвобождения медиаторов воспаления и привлечения макрофагов в жировую ткань [126]. Это вызывает дальнейшую инфильтрацию воспалительных клеток, усиливая секрецию медиаторов воспаления, создавая системное воспалительное состояние низкой степени интенсивности, которое может участвовать в состояниях интенсивного воспаления хронических ран [83]. Следовательно, противовоспалительное лечение может не только улучшить старение и резистентность к инсулину, но и играть активную роль в ускорении заживления ран.

1.3 Влияние иммунологических факторов на увеличение рисков возникновения имплант-ассоциированных осложнений

Отечественными исследователями [22, 31] в эксперименте *in vivo* было выявлено, что путем инъекционного введения суспензии измельченной полипропиленовой сетки GyneMesh мышам на 20-е сутки после введения снижается фагоцитарная активность перитонеальных макрофагов, а на 60-й день не отличается от таковой в сравнении с группой контроля. Опираясь на эти

результаты, авторы полагают, что у полипропиленового СП, вероятно, имеется некий иммунодепрессивный эффект, а также делают вывод, что при минимальной хирургической травме имплантаты из данного материала не могут рассматриваться в качестве самостоятельной причины возникающих в послеоперационном периоде, ассоциированных с их установкой осложнений, в том числе и ЭСОВ. Но стоит отметить: исследователи сообщают о том, что, вероятно, не совсем возможно экстраполировать результаты, полученные в эксперименте на животных, на женщин, и имеются другие факторы, влияющие на количество осложнений, такие как отягощенный соматический анамнез.

Гистологическое заключение биоптатов у женщин с ЭСОВ [28] показало во всех случаях наличие морфологических признаков хронического воспалительного процесса в сочетании с экссудативным воспалением. Однако его интенсивность была различной: примерно в половине случаев оно было выраженным, а в другой половине случаев – слабым или умеренным. Данные, полученные морфологами, авторы подтвердили иммуногистохимическим исследованием маркеров рецепторов лимфоцитов. Основываясь на этих данных, исследователи пришли к выводу о существовании 2 патогенетических вариантов формирования ЭСОВ. В одном случае – это ЭСОВ при минимальном воспалительном процессе и сниженных показателях васкуляризации, что отечественные исследователи связали с длительной гипоестрогенией, а в другом варианте – это выраженный воспалительный процесс с повышенной васкуляризацией, что возможно происходит при погрешностях в хирургической технике.

В связи с этим стоит отметить, что само состояние менопаузы является риском пролапса тазовых органов, ведь чаще всего пациентки, оперированные по данной нозологии, находятся в состоянии длительной гипоестрогении в связи с наличием постменопаузального состояния, что доказано большим числом авторов [1, 17, 56, 42, 89, 103]. Тем не менее только у 3 – 10% пациенток формируется эрозия слизистой оболочки влагалища, следовательно, научный поиск причин продолжается, и все больше сообщений о вовлеченности местного и системного иммунитета в ответ на имплантацию полипропиленового сетчатого протеза.

Деградация полипропиленового сетчатого протеза в экспериментальном исследовании [102] изменяет топографию поверхности сетки с повышенной шероховатостью, что является важным регулятором секреции цитокинов, клеточной адгезии, пролиферации, дифференцировки и слияния макрофагов. Пониженный модуль упругости сетчатой поверхности из-за разрушения также приводит к механическим напряжениям на границе раздела ткань – сетка, которые стимулируют высвобождение различных иммунных клеток.

После имплантации сетки воспалительная реакция тканей достигает наивысшего уровня через 24 – 48 часов, который со временем должен постепенно снижаться до нормального уровня [97, 101]. Однако подавляющее большинство исследованных полипропиленовых сеток не демонстрируют тенденции к снижению воспалительных клеток в ткани со временем имплантации, как и следовало ожидать. Продемонстрирована стойкая воспалительная реакция, вызванная макрофагами, M2, T-лимфоцитами и нейтрофильными гранулоцитами в ткани, что соответствует исследованиям А. Dievernich и соавторов [78] и F. Neumann и соавторов [127]. Исследователи предполагают поддержание местного иммунитета в тканях вокруг имплантированного полипропиленового СП.

В исследовании [102] обнаружена значительная корреляция между более сильной экспрессией рецепторов CD68 лимфоцитов с более высоким классом деградация СП, что указывает на постоянное накопление макрофагов в результате усиления деградация полипропилена, таким образом, наблюдается выраженный провоспалительный потенциал у пациентов с деградацией полипропиленового сетчатого протеза. Кроме того, более сильная экспрессия CD163 и CD3 лимфоцитов ассоциирована в исследовании именно с тяжелой деградацией, демонстрируя увеличение количества M2 и T-лимфоцитов в сильно деградированном СП, а экспрессия CD86 лимфоцитов наблюдается относительно низкая. Авторы статьи приходят к выводу, что, как и центральные клетки хронической воспалительной реакции, пролиферация макрофагов и их фенотипов (M1 и M2) и T-лимфоцитов, вероятно, стимулируется деградацией сетки.

Кроме того, авторами доказано [98], что экспрессия воспалительных клеток коррелирует, скорее, с деградацией полипропиленового СП, а не со временем имплантации, что иллюстрирует: на воспалительную реакцию тканей в первую очередь влияет деградация сетки, а не время имплантации. Таким образом, главную роль играют не столько время, прошедшее с момента имплантации СП, а уровень его деградации и сформированный провоспалительный потенциал у конкретного пациента.

Помимо корреляции воспалительных клеток с классом деградации, сетки также демонстрируют значительную корреляцию между CD68, CD163 и CD3, что демонстрирует сотрудничество макрофагов, M2 и T-лимфоцитов в хронической воспалительной реакции на инородное тело. Это подчеркивает сложное взаимодействие между воспалительными клетками в хронической фазе воспаления, что описано в исследовании U. Klinge и соавторов [107].

Умеренная или сильная экспрессия CD15 в большинстве сильно разрушенных полипропиленовых СП указывает на высвобождение нейтрофилов в ткани, что может быть вызвано инфекционным процессом. Микротрещины на поверхности сетки, образовавшиеся в результате разрушения сетки, потенциально обеспечивают увеличенную поверхность и небольшие “пещеры” для проникновения бактерий, куда иммунные клетки вряд ли могут проникнуть из-за размера [99]. Это условие теоретически способствует развитию биопленки, что особенно важно для имплантации сетки на тазовом дне, поскольку сетка чаще загрязняется при пластике тазового дна, чем при пластике грыжи брюшной стенки. Как часто образуется биопленка на сетчатой поверхности импланта при хирургической коррекции ПТО и коррелирует ли это с деградацией СП – перспективная тема для изучения.

Высвобождаемые микрочастицы полипропилена сильно разрушенного СП могут стимулировать накопление макрофагов для фагоцитоза [96]. Секретируемые высококонцентрированные активные формы кислорода вызывают окислительный стресс и приводят к дальнейшей деградации СП, повреждению клеток и повреждению ДНК [76]. Высвобождающиеся мелкие частицы полипропилена в

ткани могут привести к таким рискам для здоровья, как цитотоксичность и гиперчувствительность из-за повышенного уровня цитокинов и гистаминов [66]. Возникает вопрос, а ограничиваются ли потенциальные последствия разрешения СП иммунной воспалительной реакцией или нет.

Было высказано предположение, что полипропилен может вызывать системное аутоиммунное воспалительное заболевание, как это было описано у женщин с силиконовыми грудными имплантатами, называемое аутоиммунным / воспалительным синдромом, индуцируемым адьювантами [140]. У большинства пациенток с аутоиммунными заболеваниями, диагностированными после имплантации полипропиленового СП, жалобы появились после установления протеза. Обоснование гипотезы системного воспалительного ответа после установки полипропиленового СП заключается в том, что местная воспалительная реакция после введения сетки может привести к системному усилению регуляции медиаторов воспаления [80]. Реакция инородного тела после имплантации сетки инициирует острый воспалительный клеточный ответ. Вовлеченные маркеры, такие как IL-1, IL-6, IL-10 и фибриноген, повышаются в кровотоке в присутствии СП [80].

Проведенное исследование В. Chughtai и соавторами [95] показало, что имело место развитие системных аутоиммунных расстройств на протяжении всего периода наблюдения у пациенток с установленным полипропиленовым СП. Средний период наблюдения за двумя исследованиями, проведенными В. Chughtai и соавторами [95], составил 6 лет. Кроме этого, в исследовании Коэна Терварта [140] сообщалось о симптомах, указывающих на (системное) аутоиммунное заболевание при наличии полипропиленовой сетки.

Недавний проведенный систематический обзор [72] говорит о недостаточности доказательств для того, чтобы сделать вывод о существовании причинно-следственной связи между имплантатами из полипропиленового СП и развитием аутоиммунных синдромов, необходимо больше исследований.

Учитывая возможную связь системного воспалительного ответа при имплантации полипропиленовых сетчатых протезов, о которой все больше

сообщений исследователей, возможно, является целесообразным ограничение такого вида хирургической коррекции ПТО у пациенток с заведомо напряженным иммунным ответом, например, у женщин с аутоиммунными заболеваниями.

Исследователи R. Liang и соавторы [79] провели интересный эксперимент: имплантировали полипропиленовый сетчатый протез при выполнении сакрокольпопексии крысам, двусторонней овариэктомии и супрацервикальной гистерэктомии, и у одной из групп лабораторных животных моделировали состояние сахарного диабета. В исследовании *in vivo* было показано, что как при нормогликемических, так и при диабетических состояниях сетка вызывала длительную воспалительную реакцию во влагалище с повышением уровня провоспалительных хемокинов MCP-1 и MIP-1 α по сравнению с тканями животных, оперированных без применения СП. Основные различия между нормо- и гипергликемическими состояниями были обнаружены на более поздней стадии (42 дня после операции), включая усиление воспаления с более крупной гранулемой инородного тела и большим количеством гигантских клеток на границе раздела сетка – ткань, увеличение доли макрофагов в популяции иммунных клеток и более высокий уровень провоспалительного хемокина IP-10 у группы с сахарным диабетом.

Авторы пришли к выводу, что полипропиленовый СП, имплантированный во влагалище, вызывает длительное воспаление на границе раздела сетка – ткань. Сахарный диабет увеличивает воспаление, связанное с полипропиленовым сетчатым протезом в долгосрочной перспективе, что связано с нарушением регуляции ответа макрофагов.

Таким образом, системные заболевания, такие как сахарный диабет, не только нарушают реологию крови, интенсивность микроциркуляции, но и приводят к активации иммунной системы, смещая провоспалительный баланс клеток и потенцируя возникновение имплант-ассоциированных осложнений.

1.4 Возможности профилактики и лечения эрозии слизистой оболочки влагалища

Использование сетчатых протезов в хирургии ПТО значительно увеличило эффективность лечения, качество жизни пациенток с данным заболеванием, снизило вероятность повторных оперативных вмешательств по поводу рецидива нозологии, но и привело к развитию ИАО [10, 39]. Поэтому, бесспорно, что хирурги всего мира хотят найти баланс между риском осложнений и эффективностью лечения пролапса тазовых органов у каждого конкретного пациента [35, 37].

В российских клинических рекомендациях [6] указано, что использование синтетического СП или биологических трансплантатов при трансвагинальном восстановлении пролапса передней стенки влагалища дает преимущества по сравнению с восстановлением нативными тканями, а также не рекомендуется использовать полипропиленовый СП при ректоцеле. Также описано, что эффективность применения сакрокольпопексии с использованием СП превосходит различные методики при коррекции апикального пролапса, выполняемые влагалищным доступом, включая сакроспинальную фиксацию, маточно-крестцовую кольпопексию и пластику тазового дна с использованием сетчатых имплантов. При этом отмечено, что сакрокольпопексия лапароскопическим или роботассистированным доступом обладает преимуществом по сравнению с открытыми операциями в отношении послеоперационных болей и периода восстановления. В этом же регламентирующем действия врачей документе написано, что пациенткам, страдающим ПТО, при наличии высокого риска рецидивирования пролапса (повторные операции, полное выпадение тазовых органов, генетически обусловленные ПТО) рекомендуется выполнение операций с применением сетчатых имплантов, но в то же время указано о возможном риске в этом случае ИАО.

Отечественные ученые [22, 31] разработали рекомендации по вторичной профилактике ЭСОВ. К ним относится длительное (до 14 дней) назначение нестероидных противовоспалительных средств ректально после проведения

операции по реконструкции тазового дна с применением полипропиленовых СП, а также длительное назначение ЗГТ вагинально с эстрогенами (3 – 5 лет). Наблюдение за пациентками после установки полипропиленового СП ученые предлагают осуществлять не менее 3 лет после операции с регулярными гинекологическими осмотрами (через 3, 6 месяцев и далее каждые полгода) с проведением санации влагалища при необходимости.

В связи с этим представляется актуальной разработка первичных мер профилактики ЭСОВ, создание группы высокого риска имплант-ассоциированных осложнений с целью проведения данной группе женщин оперативного вмешательства с минимальными рисками ИАО.

Среди методов лечения эрозии слизистой оболочки влагалища выделяют 2 основных направления: консервативное и оперативное. Консервативная методика заключается в санации влагалища, так как зачастую эрозированная поверхность влагалища инфицируется, присоединяются бактериальная, грибковая инфекции на фоне снижения кислотности влагалищного содержимого, чему способствует гипоэстрогения, провоцируется местный воспалительный ответ. В связи с наличием гипоэстрогенного состояния практически у всех пациенток с данным осложнением ввиду возрастного диапазона целевой группы женщин с пролапсом тазовых органов целесообразно назначение местной вагинальной заместительной гормональной терапии эстриолом длительно, что способствует васкуляризации и усилению процессов регенерации. Эффективность гормональной терапии при лечении ЭСОВ спорна, так как разные исследователи дают противоречивые результаты. В исследовании J. Tan-Kim и соавторов [128] только около 5% пациенток с ЭСОВ отказались от повторной операции в связи с возникшим осложнением и ограничились консервативной терапией, тогда как в исследовании J.K. Lowman и соавторов [149] эффективность гормональной терапии составила около 40%. А исследователи из Кореи [106] указывают на необходимость оперативного лечения ЭСОВ более чем двух третей пациенток с данным ИАО. Отечественные исследователи предлагают после диагностики ЭСОВ назначить нестероидные противовоспалительные препараты ректально длительно, а также

проводить вагинальную местную заместительную гормональную терапию эстриолом, а если через 3 месяца не будет значительного улучшения – прибегнуть к оперативной коррекции.

Хирургическая помощь при эрозии слизистой оболочки влагалища заключается в иссечении видимых и доступных участков сетчатого импланта, ушивании операционной раны. Но не было найдено сообщений о выборе метода лечения пациенток с ЭСОВ в сочетании с рецидивом пролапса тазовых органов, ведь деформация СП, фиброз тканей в связи со сниженными показателями васкуляризации приводят к потере функциональных свойств СП. А опасность возникновения реимплант-ассоциированных осложнений остается актуальной при установке нового полипропиленового СП.

1.5 Перспективы применения титановых сетчатых протезов в тазовой хирургии

Поиски импланта с высокой биосовместимостью и прочностью привели ученых к новому взгляду на использование титана в медицине, ведь в последние десятилетия этот материал нашел широкое применение в хирургии. Имеется множество исследований о длительности его ношения пациентами и отсутствии каких-либо значимых побочных эффектов [3, 5, 16, 20, 38, 69, 139, 148, 153].

В поисках наилучшего импланта в хирургии в 2005 году было проведено экспериментальное исследование на крысах *in vivo* [147]. Авторами была разработана модификация сетчатого импланта с использованием титановых слоев полипропиленового сетчатого импланта, что, как утверждали исследователи, приводит к улучшенной биосовместимости по сравнению с коммерческими доступными сетчатыми материалами. Покрытую титаном моноволоконистую, крупнопористую и легкую сетку, изготовленную из полипропилена, сравнивали с полипропиленовой сеткой, изготовленной с аналогичной структурой и количеством материала, служащего контролем. У крыс Sprague-Dawley образцы сетки помещали подкожно. Реакция тканей на оба варианта СП характеризовалась

умеренной воспалительной реакцией тканей, что известно для сетчатых структур с малым весом, крупными порами и моноволокнами. При анализе эффекта титанового покрытия по сравнению со структурой сетки из чистого полипропилена не было обнаружено значительного улучшения биосовместимости, но не исключены процессы деградации, разрушения сетчатого протеза (вопрос вызывает стабильность полученного материала) и обнажения полипропилена.

Работы отечественных авторов [11, 30] показали, что главным осложнением после эндопротезирования суставов при использовании титановых имплантов, связанным с вовлечением иммунной системы, являются гнойно-септические осложнения.

Возможности применения титана заметно расширились, когда была изготовлена моно- и полифиламентная титановая нить, и из нее была создана эластичная сетка под названием «ТИТАНОВЫЙ ШЕЛК» [25]. Нить для «ТИТАНОВОГО ШЕЛКА» производится из титана марки «ВТ 1-00», его чистота – 99,5 – 99,9%. Толщина нити такой сетки составляет 40 – 60 мкм, толщина самой сетки 180 – 250 мкм, пористость материала составляет 96%, эластичность – 40 – 80%, размер 1 ячейки для лучшей интеграции тканей – 0,5 – 2 мм, поверхностная плотность – 25 – 55 г/м². Этот сетчатый материал получил такие свойства, как адгезия к тканям операционной раны, высокую устойчивость к агрессивной среде, антисептикам, микробным ферментам, абсолютную инертность к тканям организма человека, биосовместимость, а также возможны повторная стерилизация материала и разрезание. Кроме того, материал металлотрикотажа обладает уникальными свойствами – высокой пластичностью и способностью к атензии (расслаблению материала). Атензионные свойства материала получены благодаря специфической обработке материала, которая снижает площадь и снимает напряжение в области межпетельных контактов, исключая, тем самым, упругие свойства и повышая пластичность импланта, образуя пористую структуру с высокой адгезией к раневой поверхности [12].

Конструкционные особенности материала таковы, что на поверхности нити выполнен специфический рельеф в виде хаотично распространяющихся впадин и

бугров с общим уменьшением диаметра нити, что способствует осаждению белков и фиксации клеточных элементов на ее поверхности.

Сетчатый протез из титана легко принимает и удерживает необходимую форму, делая его удобным в обращении, может моделироваться в операционной ране путем растяжения.

Пористость материала способствует легкому проникновению клеток крови, фибробластов, биологических жидкостей внутрь титанового СП, что улучшает интеграцию в ткани пациента. Увеличенные промежутки перекреста материала придают сетчатому импланту мягкость на ощупь [26].

Проведенное сравнительное исследование отечественных ученых [40] показало, что наименьшая миграция активных макрофагов и, таким образом, наибольшая сохранность имплантата отмечаются при использовании титаносодержащих материалов в сравнении с полипропиленовыми СП. Изучая активность клеточного иммунитета, ученые пришли к выводу, что при определении миелопероксидазы в популяциях лейкоцитов, полученных из смыва клеток с петель кишечника крыс, удалось доказать присутствие крупных и гигантских фагоцитирующих клеток в группе с полипропиленом. Анализ представленных материалов выявил превышение в 3 – 4 раза количества клеток с повышенной активностью миелопероксидазы в группе лабораторных животных с внедренным полипропиленом, по сравнению с группой животных, которым был внедрен титановый материал. Активность макрофагов и количество кислородсодержащих ферментов объясняют внешние повреждения, которые встречаются на поверхности синтетических имплантатов. Таким образом, деградация полипропилена, которая запускает каскад иммунных реакций, происходит именно по такому пути, а материал из титана такой реакции, вероятно, не подвержен [18, 58].

Сравнительное исследование В.А. Зотова [15] доказало, что имплантаты нового поколения из инертного титана отличаются от традиционно используемых в последние годы полимеров, в частности полипропилена. Титановые имплантаты формируют вокруг себя полноценную соединительную ткань. Изучение характера

воспалительной реакции доказывает, что имплантаты из титана биологически инертны. Вызываемые этим материалом реакции в тканях минимальны, быстро переходят в продуктивную фазу воспаления с формированием полноценной соединительной ткани. Напротив, вокруг полипропиленовых имплантатов формируется грубая, неполноценная по строению соединительная ткань – отграничивающая капсула, которая является барьером между имплантатом и тканями организма. Длительные сроки наблюдения показали, что конфликт между полимерами и биологическими тканями не исчезает. При местном бактериальном воспалении полипропилен поддерживает воспалительную реакцию и удлиняет сроки заживления. При его применении имеет место большой процент местных осложнений, что не наблюдалось при имплантации никелида титана, который не поддерживает местный воспалительный очаг, не вызывает местных гнойных осложнений при бактериальном обсеменении.

В недавнем сравнительном экспериментальном исследовании [67] на мышцах для оценки реакции мягких тканей и иммунитета на разные имплантаты было доказано, что при имплантации материала «ТИТАНОВЫЙ ШЕЛК» из титана образуется «нежный» рубец, образовалась тонкая соединительная ткань, которая имела нормальное кровоснабжение, в отличие от «грубого» рубца при применении полипропиленового СП, около которого отмечалась инфильтрация тканей провоспалительными макрофагами даже через 30 дней после операции. Исследователи сделали вывод о том, что материал «ТИТАНОВЫЙ ШЕЛК» обладает инертностью к биологическим тканям, является аллопластическим материалом, подходящим для усиления прочности нативных тканей.

Вышеназванные характеристики материала «ТИТАНОВЫЙ ШЕЛК» привлекли врачей практического здравоохранения к использованию данных имплантатов для укрепления нативных тканей.

Набирает обороты применение «ТИТАНОВОГО ШЕЛКА» в оперативной гинекологии. Авторами из Сеченовского университета был создан способ коррекции цистоцеле с применением данного материала, в том числе с целью профилактики послеоперационных осложнений [24, 32, 46, 51, 54]. Также этой

группой авторов [48] был зарегистрирован патент на регистрацию метода оперативного лечения ПТО, названного как «Московская операция». Методика данной операции заключается в фиксации импланта к крестцово-остистым связкам с обеих сторон у пациенток с элонгацией шейки матки. Авторы сообщают о высокой эффективности операции с наименьшим количеством операционных осложнений.

Исследователи из Центральной клинической больницы Российской академии наук зарегистрировали патент на изобретение способа промонтофиксации с использованием материала «ТИТАНОВЫЙ ШЕЛК» [47]. Методика, предложенная авторами, заключается в формировании туннеля в субперитонеальной клетчатке и установке «ТИТАНОВОГО ШЕЛКА» и его фиксации к пресакральной фасции, а также с других концов к крестцово-маточным, воронко-тазовым и круглым связкам матки с обеих сторон. Авторы отмечают высокую эффективность данной методики с использованием «ТИТАНОВОГО ШЕЛКА» – 98%, а также уменьшенные сроки реабилитации пациентов, низкую частоту послеоперационных инфекционных осложнений, высокое качество жизни пациентов в позднем послеоперационном периоде [28].

Таким образом, материал «ТИТАНОВЫЙ ШЕЛК» демонстрирует сниженную иммунную реакцию на имплантат *in vivo*, показывает хорошие результаты скорости и качества репаративных процессов у пациентов. Имеются результаты по преимущественному формированию коллагена III типа у пациенток после применения данного материала, что будет способствовать снижению рецидивов заболевания, послеоперационных осложнений. Все это позволяет выдвинуть гипотезу об эффективности применения титанового сетчатого протеза «ТИТАНОВЫЙ ШЕЛК» в оперативной гинекологии с целью профилактики имплант-ассоциированных осложнений, таких как ЭСОВ.

ГЛАВА 2 ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

В настоящее диссертационное исследование вошли 332 пациентки с диагностированным симптомным переднеапикальным пролапсом тазовых органов. Женщины поступили на плановое оперативное лечение с диагнозом «выпадение женских половых органов», согласно МКБ-10, обследование и лечение были проведены в полном объеме и в соответствии с Приказом Минздрава России от 20.10.2020 №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология»» (зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2020 N 60869). Исследование было проведено на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ: отделения гинекологии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова и отделения гинекологии Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России с 2018 по 2023 год в городе Уфе. Диссертационное исследование включает в себя два последовательных этапа: на первый клинический этап были выбраны 272 женщины и на второй – 60 пациенток.

Первый этап был выполнен с целью анализа послеоперационных осложнений у пациенток после перенесенного хирургического лечения переднеапикального пролапса тазовых органов с применением сетчатых эндопротезов. В данном этапе исследования участвовали 272 пациентки, поступившие на плановое оперативное лечение ПТО с применением полипропиленовых СП и после бессетчатой хирургии на базе отделения гинекологии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова и отделения гинекологии Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, отделения гинекологии ГБУЗ РБ Городской клинической больницы №18 города Уфы, отделения гинекологии ГБУЗ РБ Городской клинической больницы №8 города Уфы. Пациентки на данный этап были набраны после гинекологического осмотра по истечению до 10 лет после

оперативного лечения ПТО, женщины были определены в группы исследования строго в соответствии с критериями включения и исключения.

Критериями включения в первый этап были следующие:

1. Информированное добровольное согласие на участие в исследовании.
2. В анамнезе проведение оперативного лечения переднеапикального пролапса методом лапароскопической сакрокольпопексии с применением полипропиленового СП; трансвагинальной моно/билатеральной сакроспинальной фиксации с применением и без полипропиленового СП; реконструкция мышц тазового дна нативными тканями – передняя, задняя кольпоррафия с леваторопластикой.
3. Оперативное лечение с выполнением гистерэктомии.

Критерии исключения из первого этапа настоящего диссертационного исследования:

1. Наличие тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации.
2. Наличие дисплазии соединительной ткани.
3. Наличие онкологических заболеваний.
4. Наличие аутоиммунных заболеваний, заболеваний крови.
5. Нейроэндокринные заболевания, заболевания центральной нервной системы, психические заболевания в состоянии декомпенсации.
6. Отсутствие данных для связи и уточнения информации о текущем состоянии здоровья.

Обследование и лечение пациенткам было проведено в полном объеме в соответствии с Приказом Минздрава России от 20.10.2020 №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология»» с 2010 по 2020 год методом лапароскопической сакрокольпопексии (промонтофиксации) или выполнением трансвагинальной моно/билатеральной сакроспинальной фиксации (ССФ) с применением полипропиленового СП.

По данным осмотра пациенток, которые имели жалобы и были не удовлетворены хирургическим лечением ПТО, была набрана подгруппа пациенток с отдаленными послеоперационными осложнениями (эрозия слизистой оболочки влагалища). Этой подгруппе пациенток (32 человека – 1А подгруппа) проведены обследование, консервативное и оперативное лечение в соответствии с Приказом Минздрава России от 20.10.2020 №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология»».

Критерии включения в 1А подгруппу:

1. Информированное добровольное согласие на участие в исследовании.
2. Наличие в анамнезе оперативного лечения ПТО методом лапароскопической сакрокольпопексии или трансвагинальной моно/билатеральной сакроспинальной фиксации с применением полипропиленового СП.
3. Наличие эрозии слизистой оболочки влагалища.

Критерии исключения из 1А подгруппы:

1. Отсутствие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.
2. Отказ от дальнейшего лечения, госпитализации.

Пациентки после проведенных лапароскопической сакрокольпопексии и сакроспинальной фиксации с применением СП, но без ЭСОВ, были включены в 1Б подгруппу.

Критерии включения в 1Б подгруппу:

1. Информированное добровольное согласие на участие в исследовании.
2. Наличие в анамнезе более 18 месяцев назад оперативного лечения ПТО методом лапароскопической сакрокольпопексии или трансвагинальной билатеральной сакроспинальной фиксации с применением полипропиленового СП.

Критерии исключения из 1Б подгруппы:

1. Неактуальные данные, отсутствие данных для связи и уточнения информации о текущем состоянии здоровья.
2. Наличие эрозии, деформации, ретракции полипропиленового СП при визуальном осмотре (наличие деформации, эрозии стенки влагалища при осмотре).
3. Наличие хронического тазового болевого синдрома.

В 1Б подгруппу исследования были набраны 120 человек, всем женщинам при наличии жалоб на рецидив заболевания были проведены обследование, консервативное и оперативное лечение в соответствии с Приказом Минздрава России от 20.10.2020 №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология»».

Для оценки эффективности бессетчатой хирургии, как альтернативы лечения женщин с пролапсом тазовых органов, с целью профилактики осложнений была набрана вторая группа, в которую вошли 120 женщин после реконструкции мышц тазового дна нативными тканями.

Критериями включения во 2 группу стали:

1. Информированное добровольное согласие на участие в исследовании.
2. В анамнезе более 18 месяцев назад проведение оперативного лечения ПТО методом трансвагинальной моно/билатеральной сакроспинальной фиксации без применения полипропиленового СП или реконструкции мышц тазового дна нативными тканями – передняя, задняя кольпоррафия с леваторопластикой.

Критерии исключения из 2 группы:

1. Отказ от дальнейшего лечения, наблюдения.
2. Неактуальные данные, отсутствие данных для связи и уточнения информации о текущем состоянии здоровья.
3. Наличие хронического тазового болевого синдрома.

На этом этапе также был создан способ прогнозирования высокой степени ЭСОВ (Приложение №3), что позволяет определить группу высокого риска развития осложнения на предоперационном этапе.

Второй этап был спланирован и проведен с целью оценки эффективности использования титановых сетчатых протезов в профилактике эрозии слизистой оболочки влагалища после реконструктивных операций при пролапсе тазовых органов у пациенток высокого риска.

Все пациентки данного этапа в зависимости от выбранного сетчатого протеза, использованного при лапароскопической сакрокольпопексии, были разделены на 2 подгруппы. В 2А подгруппу были включены 18 пациенток с применением сетки титановой для хирургической пластики «ТИТАНОВЫЙ ШЕЛК», в 2Б подгруппу – 42 женщины с применением макропористого полипропиленового СП УроСлинг-1.

Критерии включения во второй этап диссертационного исследования:

1. Информированное добровольное согласие на участие в исследовании.
2. Наличие переднеапикального ПТО по классификации POP-Q III – IV стадии.
3. Высокий риск ЭСОВ, согласно способу прогнозирования степени риска развития ЭСОВ.

Критерии исключения из второго этапа диссертационного исследования:

1. Наличие тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации.
2. Наличие инфекционного заболевания в стадии обострения.
3. Микроскопия влагалищного содержимого по Граму 3, 4-й степени чистоты.
4. Наличие онкологических заболеваний.
5. Нейроэндокринные заболевания, заболевания центральной нервной системы, психические заболевания в состоянии декомпенсации.
6. Наличие постгистерэктомического пролапса тазовых органов.

7. Отсутствие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Также на этом этапе исследования был разработан алгоритм профилактики и лечения эрозии слизистой оболочки влагалища после реконструктивных операций при пролапсе тазовых органов с применением полипропиленового сетчатого протеза.

Использование титанового сетчатого протеза в хирургии сертифицировано, получены свидетельства для использования в медицинских целях «Сетка титановая для хирургической пластики «ТИТАНОВЫЙ ШЕЛК»» производства ООО «ЭлТи», Россия. ТУ 32.50.22-001-19369239-2021.

Во время явки пациенток для контрольного гинекологического осмотра на предмет диагностики послеоперационных осложнений пролапса тазовых органов женщинам было предложено пройти тестирование с целью оценки качества лечения (валидированные опросники EQ-5D о качестве жизни и PISQ-12 о симптомах ПТО и качестве сексуальной жизни).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн диссертационного исследования.

2.2 Клинические методы исследования

Обследование, диагностика и лечение заболеваний пациенток на первом этапе диссертационного исследования проходили на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России: отделения гинекологии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова и отделения гинекологии Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, отделения гинекологии ГБУЗ РБ ГКБ №18 города Уфы, отделения гинекологии ГБУЗ РБ ГКБ №8 города Уфы. А второй этап диссертационного исследования был выполнен на базе отделения гинекологии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова Минздрава России. Весь комплекс диагностики и лечения заболеваний был осуществлен в соответствии с действующим приказом Минздрава России от 20.10.2020 №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология»» и клиническими рекомендациями «Выпадение женских половых органов», утвержденными в 2021 году.

В рамках действующего приказа клиническое обследование включало в себя анализ жалоб, сбор анамнеза жизни, анамнеза заболевания, выяснение акушерско-гинекологического анамнеза с характером менструальной функции, оценки стадии ПТО и наличия недержания мочи. При наличии жалоб на недержание мочи был выполнен влагалищный осмотр с кашлевой пробой и пробой Вальсальвы (при наполненном мочевом пузыре).

Всем женщинам было проведено гинекологическое влагалищное исследование на предмет наличия ПТО в соответствии с международной классификацией Pelvic Organ Prolapse Quantification – POP-Q. Указанная классификация направлена на детальную оценку ПТО с помощью измерений 9 параметров в саггитальной плоскости (Рисунок 2).

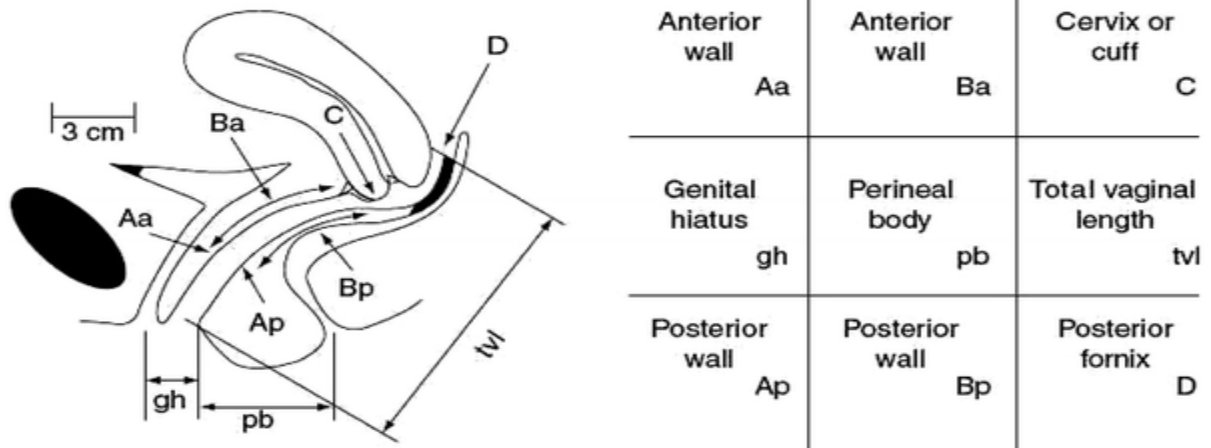


Рисунок 2 – Классификация пролапса гениталий POP-Q.

Измерение параметров, согласно классификации, проводят специальным инструментом с сантиметровой шкалой в средне-саггитальной плоскости в положении пациентки лежа или под углом при значительном ПТО. Все измерения проводятся относительно гименального кольца. В зависимости от того, на каком уровне от гимена расположены шесть анатомических точек (Aa, Ba, Ap, Bp, C, D), они будут иметь положительное (выше) или отрицательное значение (проксимальнее гимена). А другие параметры (tv1 – total vaginal length, gh – genital hiatus, pb – perineal body) измеряются в абсолютных числах. Стадия 0 – нет пролапса, точки Aa, Ap, Ba, Bp – минус 3 см, точки C и D имеют отрицательное значение. Стадия I – самая дистальная часть стенки влагалища не доходит до гимена 1 см. Стадия II пролапса тазовых органов диагностируется при нахождении самой выпадающей части стенки влагалища более чем на 1 см дистальнее или проксимальнее гименального кольца. Стадия III – наиболее выпадающая часть более чем на 1 см дистальнее или проксимальнее гименального кольца в сочетании с уменьшением общей длины влагалища (tv1) не более, чем на 1 – 2 см. Стадия IV – полное выпадение тазовых органов, tv1 уменьшена более чем на 2 см, а наиболее выпадающая часть стенки влагалища расположена относительно гименальной плоскости дистальнее более чем на 1 см.

Всем женщинам был проведен осмотр шейки матки в зеркалах, оценены состояния влагалищной части шейки матки, наружного отверстия цервикального

канала. При бимануальном влагалищном исследовании производилась оценка размеров, болезненности при пальпации матки, наличия инфильтратов в сводах влагалища, болезненности при их пальпации и пальпации области придатков.

У всех пациенток второго этапа диссертационного исследования была проведена диагностика симптомов дисплазии соединительной ткани. Диагноз дисплазии соединительной ткани в данном диссертационном исследовании выставлялся пациенткам в случае положительного теста «большого пальца» и «запястья». В случае положительного симптома «большого пальца» большой палец руки легко укладывается на тыльную сторону ладони и достает до ульнарного края запястья, а легкое обхватывание большим пальцем и мизинцем запястья противоположной руки свидетельствует о положительном симптоме «запястья». При двух положительных этих симптомах был выставлен диагноз: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, и такие пациенты были исключены из исследования.

2.3 Лабораторные и инструментальные методы исследования

Все пациентки перед плановым оперативным лечением прошли стандартный комплекс лабораторных и инструментальных методов диагностики: общий анализ крови, общий анализ мочи, определение группы крови и резус-принадлежности, реакция Вассермана, тестирование на ВИЧ-инфекцию, выявление маркеров вирусных гепатитов В и С, биохимический анализ показателей крови, коагулограмма, ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов малого таза.

Дополнительно 20 пациенткам подгруппы 1А и 20 пациенткам подгруппы 1Б, а также 20 женщинам 2 группы было произведено выделение моноцитов крови, их культивирование и оценка жизнеспособности в различных условиях, проанализирована экспрессия гена провоспалительного цитокина TNF- α в клетках, дифференцированных в макрофаги, M1-подобные и M2-подобные клетки и в недифференцированных моноцитах в присутствии материала сетчатого протеза.

Изоляция моноцитов

В качестве модельной системы реакции моноцитов и макрофагов на присутствие сетчатого протеза была использована система стимуляции первичных макрофагов человека цитокинами M1-поляризации - IFN γ и M2-поляризации - IL4, разработанная коллективом Ю.Г. Кжышковска (доктор биологических наук, профессор, заведующая отделом врожденного иммунитета и иммунологической толерантности Института иммунологии и трансфузионной медицины, медицинский факультет Маннгейма, Университет Гейдельберга (г. Гейдельберг, Германия); заведующая лабораторией трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Национальный исследовательский Томский государственный университет (г. Томск, Россия)) и оптимизированная для данного эксперимента в лаборатории клеточных культур ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России К.В. Данилко (кандидат биологических наук, руководитель лаборатории клеточных культур, доцент кафедры биологии).

Моноциты были изолированы с помощью центрифугирования на градиенте плотности из периферической крови пациентов с пролапсом тазового дна. Кровь из пробирок для взятия крови с K2ЭДТА переносили в стерильные флаконы и смешивали с фосфатным солевым буфером без кальция и магния (PBS, «Биолот», Россия) в соотношении 1:1 по объему. Разбавленную кровь осторожно наслаивали на поверхность слоя фиколла («Панэко», Россия) объемом 15 мл и центрифугировали 30 мин при 420 rcf (Eppendorf, Германия) без использования тормоза. Мононуклеарные клетки из белого интерфазного слоя градиента фиколла аккуратно собирали и промывали дважды раствором PBS. После подсчета клеток на автоматическом счетчике (TC20, BioRad, США) смешивали их с суспензией CD14⁺ магнитных частиц (Miltenyi Biotec's monocyte isolation kit, Bergisch Gladbach, Germany). После чего проводили положительную сортировку клеток с помощью магнитного штатива. Собранные моноциты подсчитывали с помощью счетчика клеток и контролировали их чистоту с помощью проточного цитометра (Novocyte).

Культивирование моноцитов/макрофагов

Дифференцировку макрофагов из моноцитов крови проводили *ex vivo*. Для этого $0,25 \times 10^6$ клеток на мл культивировали в бессывороточной среде X-Vivo (Lonza) в течение 6 суток при 37 °C в атмосфере с 7,5% CO₂. Для стимуляции моноцитов использовали дексаметазон 10^{-8} M, M-CSF человека – 1 нг/мл, IFN γ человека в конечной концентрации 100 нг/мл, IL-4 человека – 10 нг/мл. Для каждого типа стимуляции использовали 1–3 лунки 24-луночного планшета (в зависимости от количества моноцитов, полученных при изоляции). Для всех пациентов в лунки предварительно вносили фрагмент сетчатого протеза (цельносвязанный сетчатый эндопротез с макропористой структурой) размером 7x7 мм. Для части пациентов стимуляция моноцитов также была проведена без сетчатого протеза при наличии достаточного количества изолированных моноцитов. Схема использованной стимуляции описана в таблице 1.

Таблица 1 – Схема использованной стимуляции моноцитов

Фактор	Дексаметазон	Дексаметазон+ M-CSF	Дексаметазон + M-CSF+ IL4	Дексаметазон+ M-CSF+ IFN γ
Обозначение клеток	Моноциты	Без стимуляции	IL4	IFN γ

Real-Time PCR анализ

Для изоляции РНК по окончании времени инкубации клетки лизировались непосредственно в планшете после удаления культуральной среды. Для лизиса использовали реагент ExtractRNA (Евроген, Россия). Тщательно собирали лизаты и изолировали РНК согласно рекомендациям производителя. Концентрацию и чистоту РНК оценивали с помощью флуориметра Implen 330 (Германия). Концентрация РНК составила от 19 до 80 нг/мкл. Анализировали соотношения A260/280 и A230/260, которые во всех образцах находились в пределах 1,6 – 2,0 и 1,80 – 2,0 соответственно. Для синтеза первой цепи кДНК использовали набор

реагентов и протокол к «Набору MMLV RT» (Евроген, Россия). Полученную кДНК использовали для проведения Real-Time PCR. Набор реагентов «HS Taq ДНК-полимераза» (Евроген, Россия) был дополнен праймерами и TaqMan зондами для анализа экспрессии гена TNF- α и домашнего хозяйства GAPDH, разработанными фирмой ДНК-Синтез (Россия) в соответствии с рекомендациями производителей. Амплификацию проводили на приборе StepOne Plus (Applied Biosystems, США).

В качестве гена-реферри использовали ген «домашнего хозяйства» фермента GAPDH (glyceraldehydes-3-phosphate dehydrogenase), и уровень экспрессии гена TNF- α нормализовали по отношению к экспрессии GAPDH. Относительная экспрессия гена TNF- α оценивалась с помощью метода $2^{-\Delta\Delta Ct}$ Livak. В качестве калибратора использовали РНК из моноцитов одного из образцов от пациентки без ПТО. Следующие формулы использовались, чтобы определить отношение экспрессии между образцом и калибратором:

$$\Delta Ct (\text{test}) = Ct (\text{target, test}) - Ct (\text{ref, test}) \quad (1)$$

$$\Delta Ct (\text{calibrator}) = Ct (\text{target, calibrator}) - Ct (\text{ref, calibrator}) \quad (2)$$

$$\Delta\Delta Ct = \Delta Ct (\text{test}) - \Delta Ct (\text{calibrator}) \quad (3)$$

$$2^{-\Delta\Delta Ct} = \text{Normalized expression ratio (относительная экспрессия)}, \quad (4)$$

где Ct – пороговый цикл генов мишеней (target) и гена-реферри (ref).

2.4 Методы объективной оценки жалоб при пролапсе тазовых органов

Все женщины, вошедшие в исследование, были проанкетированы через 18 – 36 месяцев после оперативного лечения с помощью валидных опросников.

Визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ боли) была применена для расчета интенсивности болевого синдрома после оперативного лечения ПТО у женщин, вошедших в диссертационное исследование.

Степень выраженности тазовой боли оценивалась в баллах от 0 до 10 по возрастанию, где 0 – отсутствие боли, 10 – непереносимая боль.

Все пациентки прошли валидированные опросники *PISQ-12 Pelvic Organ Prolapse and Incontinence Sexual Function* [61] (оценка симптомов пролапса и

качества сексуальной жизни) и *EQ-5D* [73] (определение качества жизни) через 18 – 36 месяцев и более после проведенного оперативного лечения ПТО.

Анкетирование *PISQ-12* включало в себя ряд вопросов, касающихся сексуальной жизни и симптомов ПТО, которые могут препятствовать половому влечению, ведению полноценной половой жизни (Приложение №1).

Анкетирование *EQ-5D* было проведено пациенткам диссертационного исследования для оценки качества жизни до и после операции, а также оценить качество жизни пациенток с ЭСОВ. В данном опроснике отражены вопросы об имеющейся подвижности, возможности самообслуживания, преследуют ли их тревожные состояния по поводу здоровья, имеется ли хронический болевой синдром, если да, то насколько это мешает выполнять привычные повседневные обязанности (Приложение №2). А также в этом опроснике существует шкала от 0 до 100, где 0 – это наихудшее состояние здоровья, которое только возможно представить, а 100 – наилучшее. Данный валидированный опросник позволит понять, насколько пациентки чувствуют себя полноценно после проведенного оперативного вмешательства по поводу ПТО, а также оценить динамику изменения качества жизни, косвенно проанализировать эффективность оперативного вмешательства.

2.5 Клиническая характеристика женщин, вошедших в исследование

Все пациентки, вошедшие в диссертационное исследование, имели пролапс тазовых органов, который был коррегирован с помощью оперативного лечения. На первом этапе диссертационного исследования возраст пациенток составил 53,0 (49,0; 57,0) лет, на втором – 50,0 (50,0; 52,0).

Анализ антропометрических показателей выявил, что индекс массы тела женщин на первом этапе составил 27,5 (25,6; 29,9) кг/м², тогда как на втором этапе этот показатель был равен 27,7 (26,9; 31,5) кг/м².

Анализ соматического анамнеза пациенток, вошедших в диссертационное исследование, выявил следующую частоту экстрагенитальных заболеваний.

Заболевания сердечно-сосудистой системы были наиболее распространены среди женщин, вошедших в диссертационное исследование.

Гипертоническую болезнь 1 степени в анамнезе имели 35 женщин первого этапа (12,9%), а также три женщины второго этапа (5,0%). Гипертоническая болезнь 2 степени имела место у 38 женщин первого этапа (14,0%), как и у 25 женщин второго этапа (41,7%). Наиболее тяжелая 3 степень гипертонической болезни также была диагностирована перед оперативным лечением у 14 женщин первого этапа (5,1%) и у четырех женщин второго этапа (6,7%).

Среди эндокринной патологии наиболее распространенным был сахарный диабет 2 типа, который диагностирован до оперативного лечения у 82 пациенток первого этапа (30,1%) и у 39 женщин второго этапа (65,0%).

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза пациенток, вошедших в исследование, выявил, что в момент оперативного лечения ПТО в пременопаузе находились 72 женщины (26,5%), тогда как на втором этапе диссертационного исследования их количество составило 32 женщины (53,3%). Количество беременностей, приходящихся на одну женщину на первом этапе исследования составило 3,0 (3,0; 4,0) беременностей, на втором этапе этот показатель был равен 3,0 (2,0; 4,0), количество родов на одну пациентку составило на первом этапе 2,0 (2,0; 2,5), на втором этот показатель был равен 2,0 (2,0; 3,0). Роды в возрасте более 35 лет имели 46 женщин первого этапа диссертационного исследования (16,9%), а на втором этапе этот же факт анамнеза имели 10 пациенток (16,7%). Травмы промежности 3 степени и более в анамнезе указали 37 женщин первого этапа (13,6%) и 27 женщин второго этапа (45,0%). Также было проанализировано наличие эпизиотомии в анамнезе. На это оперативное пособие в родах указали 107 пациенток первого этапа (39,3%), как и 44 пациентки второго этапа (73,3%).

2.6 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных произведена с помощью пакета статистических программ STATISTICA 10.0 и EViews 12.0, SPSS. Применялись непараметрические методы одномерной и многомерной статистики для анализа данных. Использовался многофункциональный пакет статистической программы «Statistica 10.0». Показатели оценивались с указанием медианы и значений по 25 и 75 квартилям Me (Q25; Q75). Оценку уровней значимых ($p < 0,05$) и достоверных ($p < 0,001$) межгрупповых различий по количественным (метрическим) и порядковым (балльным или полиметрическим) признакам производили с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни и Фишера, по качественным признакам – методом χ -квадрат 2×2 . Данные определяли в 95% доверительном интервале. Для анализа соотношения средних величин в двух независимых выборках использовался U тест по методу Манна-Уитни. Для расчета ассоциации использовались отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Для оценки ассоциаций анализируемых факторов с формированием эрозии слизистой оболочки влагалища использовали программу SPSS. Для сравнения независимых категориальных дискретных переменных использовался хи-квадрат (χ^2) тест Пирсона, для небольших групп – тест Фишера. Ранговый коэффициент корреляции по Спирмену использовался для выявления корреляции между переменными с оценкой достоверности различий путём вычисления вероятности ошибки p . Традиционно достоверность при $p < 0,05$ оценивалась как значимая, при $p < 0,01$ – как очень значимая, а при вероятности ошибки $p < 0,001$ – как максимально значимая. Анализ корреляционных связей изученных параметров определяли по Спирмену с оценкой статистической значимости каждой корреляционной связи, анализ взаимосвязи параметров – кластерным анализом с использованием критерия Пирсона. С целью выявления влияния одних переменных (зависимых) на независимые был применен метод бинарной логистической регрессии с выполнением ROC-анализа и построением ROC-кривой [13, 14, 21].

ГЛАВА 3 ОСЛОЖНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛАПСА ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ

Первый этап диссертационного исследования был спланирован с целью анализа послеоперационных осложнений у пациенток после перенесенного хирургического лечения переднеапикального пролапса тазовых органов с применением сетчатых эндопротезов, а также без их использования.

3.1 Распространенность эрозии слизистой оболочки влагалища и лечение осложнений у пациенток первого этапа

После оперативного лечения ПТО методом ЛСКП или ССФ с применением полипропиленового СП при наличии жалоб пациенток на кровянистые выделения из половых путей, ощущение инородного тела на промежности, тянущей боли внизу живота, диспареунии женщины были приглашены на гинекологический осмотр с целью диагностики осложнений хирургического лечения ПТО. Рецидив ПТО был диагностирован при наличии на гинекологическом осмотре стадии пролапса тазовых органов по международной классификации POP-Q II стадии и более. Эрозия слизистой оболочки влагалища была диагностирована при наличии дефекта слизистой с обнаружением СП.

В подгруппе 1А у всех пациенток была диагностирована ЭСОВ, что позволило их определить в эту подгруппу. Симптомами данного осложнения стали гнойевидные или кровянистые выделения из половых путей (у 22 из 32 женщин, что составило 68,8%), боль в промежности (у 10 женщин из 32 (31,2%)), чувство дискомфорта, боль во время полового акта (у 8 женщин (25,0%)), жалобы полового партнера на дискомфорт во время полового акта (6 женщин – 18,7%).

Дефект на передней стенке влагалища обнаружен у 22 женщин (68,7%), на задней стенке – у 10 женщин (31,3%) (Рисунок 3). Размеры дефекта более 2 сантиметров имели 27 женщин из 32 (84,4%).

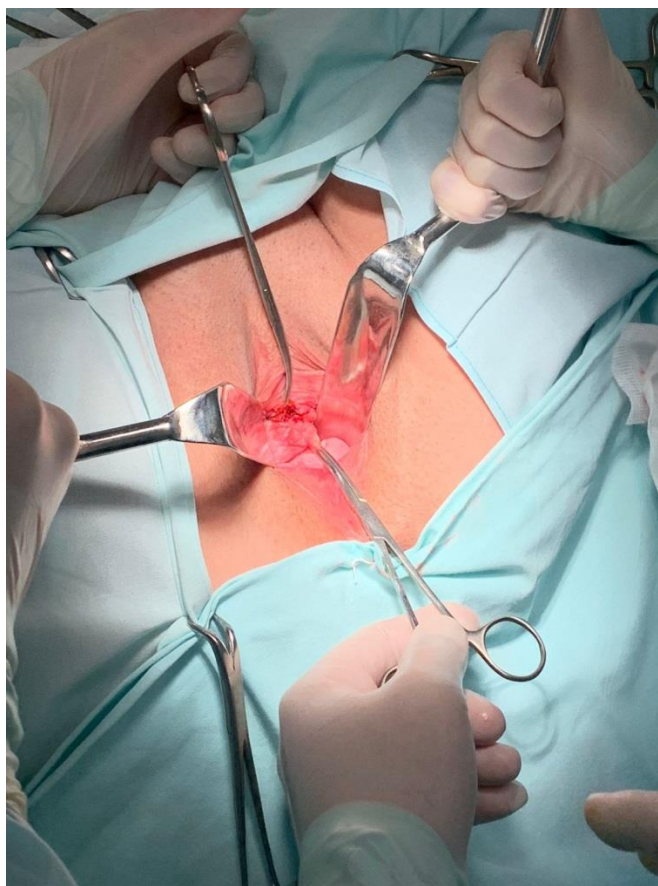


Рисунок 3 – Эрозия слизистой оболочки передней стенки влагалища.

В подгруппе 1А с ЭСОВ частота диагностирования рецидива ПТО (стадия по POP-Q I и более) составила 75,0%, что связано с наличием неполноценной интеграции СП в нативные ткани и диагностики других осложнений. Эрозия слизистой оболочки влагалища была диагностирована в среднем через 322,0 (91,5; 553,5) дней после оперативного лечения ПТО. Самый ранний срок после оперативного лечения пролапса тазовых органов, когда возникла ЭСОВ – 21 день, а самый длительный – 2562 дня. При вагинальном осмотре с помощью гинекологического зеркала было обнаружено наличие обнаженного сетчатого протеза в стенке влагалища, нередко с зоной воспалительного инфильтрата вокруг. Первые симптомы ЭСОВ (гноевидные и кровянистые выделения из половых путей, дискомфорт во время полового акта) имели место в среднем через 120,0 (30,0; 365,0) дней, что значительно раньше, чем срок выставления диагноза эрозии слизистой оболочки влагалища. Таким образом, лучшее осведомление пациенток о возможных осложнениях хирургического лечения ПТО или динамическое

наблюдение врача акушера-гинеколога могло привести к более раннему сроку постановки диагноза. Выявленные отдаленные послеоперационные осложнения у пациенток первого этапа диссертационного исследования представлены на рисунке 4.

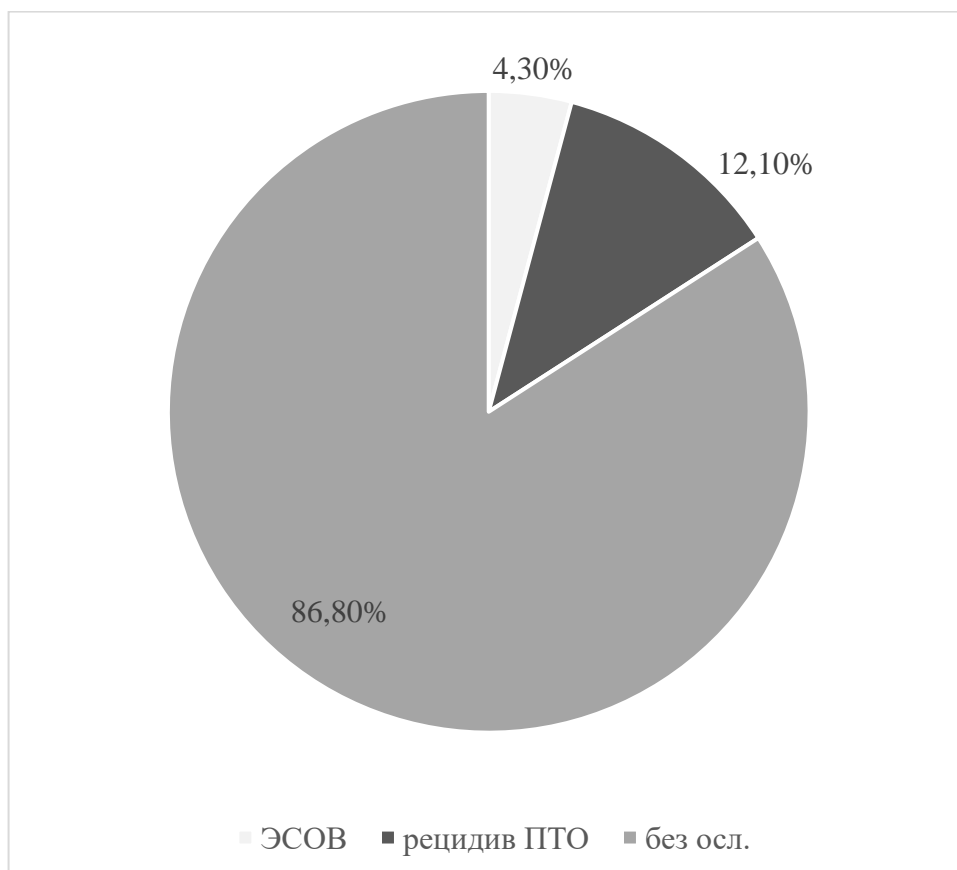


Рисунок 4 – Частота выявления послеоперационных осложнений у пациенток первого этапа диссертационного исследования.

Также необходимо отметить, что у 24/32 (75,0%) пациенток с ЭСОВ был диагностирован рецидив пролапса тазовых органов (Рисунок 5). А в подгруппе 1Б без ЭСОВ рецидив ПТО был выставлен 66 женщинам (9,3%), что значительно меньше, чем у пациенток подгруппы 1А ($p < 0,001$).

На предоперационном этапе была выполнена комплексная антимикробная терапия всем женщинам с ЭСОВ при наличии жалоб на зуд, жжение во влагалище, патологические выделения из половых путей в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями «Воспалительные болезни шейки матки, влагалища и вульвы», 2021 г.

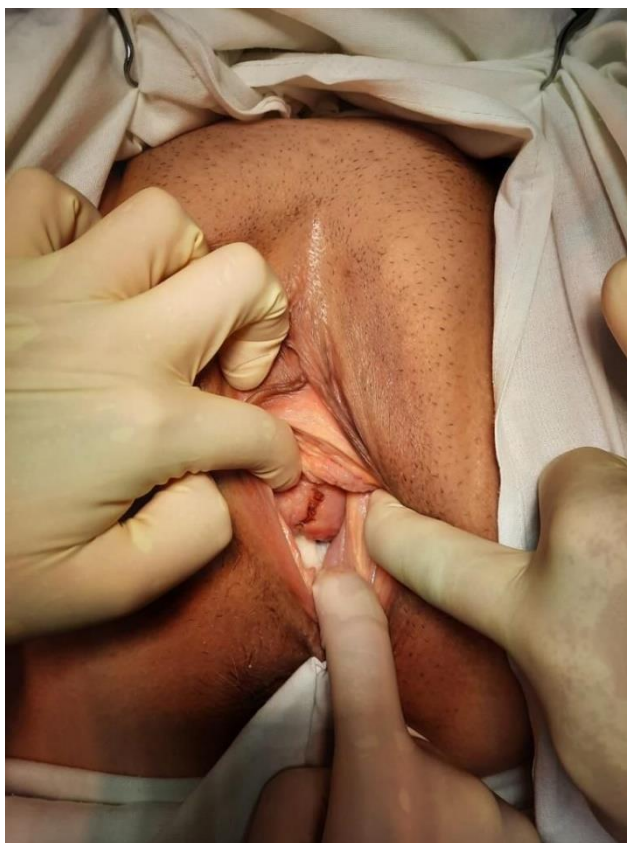


Рисунок 5 – Рецидив пролапса тазовых органов у пациентки с эрозией слизистой оболочки влагалища.

Все пациентки с ЭСОВ (подгруппа 1А) на первом этапе получили консервативное лечение с местным вагинальным применением крема, содержащего эстриол 1 мг в течение 3 месяцев (1 аппликация в сутки в течение первых 4-х недель, затем 2 месяца 2 раза в неделю). Значимое улучшение имели 2 пациентки из 32 (6,2%) относительно симптомов диспареунии и уменьшения размера дефекта слизистой (дефект слизистой оболочки влагалища был менее 2 сантиметров до лечения), этим женщинам не потребовалось хирургическое лечение. Была обнаружена положительная корреляционная взаимосвязь между эффективностью консервативного лечения ЭСОВ и величиной дефекта тканей менее 2 сантиметров ($p=0,022$; $r_s=0,32$). Таким образом, у 30 женщин было проведено иссечение видимой части полипропиленового СП и сакроспинальная фиксация без применения СП при рецидиве ПТО у 24 женщин 1 А подгруппы. На рисунке 6 представлен иссеченный участок полипропиленового СП.



Рисунок 6 – Иссеченный участок полипропиленового сетчатого протеза у пациентки с эрозией слизистой оболочки влагалища.

Далее была проведена под нейроаксиальными методами обезболивания билатеральная сакроспинальная фиксация пациенткам с наличием сопутствующего осложнения – рецидива ПТО, которая заключалась в проведении подвешивания культи влагалища к крестцово-остистым связкам с двух сторон с помощью нерассасывающегося шовного материала. А также завершалось оперативное лечение выполнением кольпо- и перинеоррафии с восстановлением нормальной анатомии влагалища и промежности.

Анализ ранних послеоперационных осложнений выявил их отсутствие у женщин подгруппы 1А. Визуальная аналоговая шкала боли выявила, что в первые сутки после операции средний балл составил 7,0 (6,0; 9,0) баллов, что потребовало введения наркотических анальгетиков у всех женщин, на 2-е сутки – 5,0 (4,0; 7,0) баллов, наркотические анальгетики были назначены 18 женщинам (56,3%), на 3-и

сутки – 4,0 (3,0; 6,0) балла, что служило обоснованием для назначения наркотических анальгетиков лишь у 4 женщин 1А подгруппы (12,5%). На 4-е сутки назначение наркотических анальгетиков не потребовалось ни одной женщине. Анализ визуальной аналоговой шкалы боли у пациенток 1А подгруппы в зависимости от объема оперативного лечения представлен в таблице 2.

Таблица 2 – Данные оценки болевого синдрома по ВАШ пациенток 1А подгруппы после оперативного лечения эрозии слизистой оболочки влагалища

Данные анкетирования по ВАШ боли	Длительность послеоперационного периода		
	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки
У пациенток с ЭСОВ, баллы	6,0 (4,0;7,0)	3,0 (2,0; 4,0)	2,0 (1,0; 2,0)
У пациенток с рецидивом ПТО+ЭСОВ, баллы	8,0 (6,0; 9,0)	6,0 (5,0; 7,0)	4,0 (4,0; 6,0)
p-value	p=0,033*	p<0,001**	p<0,001**

Примечание: * – $p<0,05$, ** – $p<0,001$.

Было установлено, что выраженность болевого синдрома была выше у пациенток с рецидивом ПТО, тогда как у женщин с оперативным лечением ЭСОВ без выполнения сакроспинальной фиксации культи влагалища болевой синдром был менее интенсивным, что логично связано с меньшим объемом операции. Данные представлены в таблице 2.

Все женщины 1А подгруппы были выписаны из госпиталя с выздоровлением, средняя длительность пребывания в стационаре составила 5,0 (5,0; 6,0) суток.

3.2 Оценка соматического анамнеза у пациенток первого этапа диссертационного исследования

Возраст пациенток, вошедших в первый этап диссертационного исследования, в 1А подгруппе был равен 50,5 (47,5; 54,5) годам, а в 1Б подгруппе – 54,0 (51,0; 58,0) годам, возраст 1А подгруппы оказался значимо моложе ($p=0,005$). Во 2 группе возраст также был значимо выше, чем у пациенток 1А подгруппы ($p<0,001$), и составил 54,0 (52,0; 58,0) года.

Анализ антропометрических показателей выявил, что индекс массы тела в 1А подгруппе женщин с ЭСОВ составил 26,8 (25,3; 29,8) кг/м², что значимо не имело различий с женщинами 1Б подгруппы (26,5 (24,3;29,9) кг/м²) и 2 группы (27,0 (24,7; 31,2) кг/м²).

Анализ соматического анамнеза пациенток выявил следующую частоту экстрагенитальных заболеваний.

Заболевания сердечно-сосудистой системы были наиболее распространены среди женщин, вошедших в диссертационное исследование. Гипертоническую болезнь 1 степени в анамнезе имели 8 женщин 1 А подгруппы (25,0%), 12 женщин (10,0% пациенток) 1Б подгруппы и 15 пациенток 2 группы (12,5%). Гипертоническая болезнь 2 степени имела место у 6 женщин 1А подгруппы (18,8%), как и у 15 женщин 1Б подгруппы (12,5%), и у 17 женщин 2 группы диссертационного исследования (14,2%). Наиболее тяжелая 3 степень гипертонической болезни также была диагностирована перед оперативным лечением 3 женщин 1А подгруппы (9,3%), 4 женщин 1Б подгруппы (3,3%), 7 женщин 2 группы (5,8%). Частота диагностики гипертонической болезни была значимо выше в подгруппе женщин с ЭСОВ (1А подгруппа). Данные представлены в таблице 3.

Среди эндокринной патологии наиболее распространенным был сахарный диабет 2 типа, который был диагностирован до оперативного лечения у 18 женщин 1А подгруппы с ЭСОВ (56,2%), 30 женщин 1Б подгруппы (25,0%), как и у 34

женщин 2 группы (28,3%). Данная нозология была значимо чаще диагностирована у пациенток с эрозией слизистой оболочки влагалища, что свидетельствует о взаимосвязанности патологий.

Ожирение 1 степени было диагностировано у 4 женщин 1А подгруппы (12,5%), 15 женщин 1Б подгруппы (12,5%), у 22 женщин 2 группы (18,3%). Ожирение 2 степени имели 2 женщины подгруппы 1А (6,3%), у 14 пациенток 1Б подгруппы (11,7%), у 12 женщин 2 группы (10,0%). Ожирение 3 степени имела 1 пациентка 1Б подгруппы (0,9%). Значимых различий по данной нозологической форме между подгруппами выявлено не было.

Среди заболеваний бронхолегочной системы наибольшее распространение у женщин диссертационного исследования приобрела бронхиальная астма, указание на это заболевание имели 2 женщины подгруппы 1А (6,3%), 4 женщины 1Б подгруппы (3,3%), а также 7 пациенток 2 группы (5,8%).

Также получил распространение аутоиммунный тиреоидит среди пациенток диссертационного исследования. Это заболевание имели 2 женщины 1А подгруппы (6,3%), 7 женщин 1Б подгруппы (5,8%), 11 женщин 2 группы (9,2%).

Среди заболеваний желудочно-кишечного тракта наибольшее распространение получил поверхностный гастрит, который имели 4 пациентки 1А подгруппы (12,5%), 23 женщины 1Б подгруппы (19,2%), 25 пациенток 2 группы (20,8%).

Данные антропометрии и особенностей соматического анамнеза пациентов, вошедших в первый этап диссертационного исследования, представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Данные антропометрии и соматического анамнеза женщин, включенных в первый этап диссертационного исследования

Показатель	Группы исследования			p -value
	1А подгруппа (n=32)	1Б подгруппа (n=120)	2 группа (n=120)	
Возраст, лет	50,5 (47,5; 54,5)	54,0 (51,0; 58,0)	54,0 (52,0; 58,0)	P1=0,005**, p2= 0,6, p3<0,001***
ИМТ, кг/м ²	26,8 (25,3; 29,8)	26,5 (24,3;29,9)	27,0 (24,7; 31,2)	P1 = 0,94, P2=0,55, p3=0,63
Гипертоническая болезнь 1 степени, абс.ч. (%)	8 (25,0%)	12 (10,0%)	15 (12,5%)	P1 = 0,026*, p2=0,54, P3=0,08*
Гипертоническая болезнь 2 степени, абс.ч. (%)	6 (18,8%)	15 (12,5%)	17 (14,2%)	P1=0,37, p2= 0,71, P3=0,52
Гипертоническая болезнь 3 степени, абс.ч. (%)	3 (9,3%)	4 (3,3%)	7 (5,8%)	P1=0,15, p2=0,36,p3=0,48
Сахарный диабет 2 типа, абс.ч. (%)	18 (56,2%)	30 (25,0%)	34 (28,3%)	P1<0,001***, p2=0,56, p3=0,003**
Ожирение 1 степени, абс.ч. (%)	4 (12,5%)	15 (12,5%)	22 (18,3%)	P1=0,99, p2=0,21, p3=0,44
Ожирение 2 степени, абс.ч. (%)	2 (6,3%)	14 (11,7%)	12 (10,0%)	P1=0,38, p2=0,68, p3=0,52
Ожирение 3 степени, абс.ч. (%)	0	1 (0,9%)	0	P1=0,61, p2=0,32
Бронхиальная астма, абс.ч. (%)	2 (6,3%)	4 (3,3%)	7 (5,8%)	P1=0,80, P2=0,84, p3=0,85
Аутоиммунный тиреодит, абс.ч. (%)	2 (6,3%)	7 (5,8%)	11 (9,2%)	P1=0,75, P2=0,81, P3=0,75
Поверхностный гастрит, абс.ч. (%)	4 (12,5%)	23 (19,2%)	25 (20,8%)	P1=0,75, p2=0,76, p3=0,94

Примечание: p1 – подгруппа 1А и 1Б, p2 – подгруппа 1Б и 2 группа, p3 – подгруппа 1А и 2 группа; *-p<0,05, **-p<0,01, ***-p<0,001.

Оценка соматического анамнеза у женщин первого этапа диссертационного исследования выявила, что пациентки из группы с диагностированной ЭСОВ (1А подгруппа) имеют более молодой возраст и чаще страдают гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа, чем пациентки подгруппы без имплант-ассоциированных осложнений (1Б подгруппа) и женщины группы применения бессетчатой хирургии (2 группа).

3.3 Оценка акушерско-гинекологического анамнеза, эффективности хирургического лечения у пациенток первого этапа диссертационного исследования

Возраст менархе у пациенток первого этапа значимо не отличался между группами и подгруппами. Этот показатель составил 13,0 (13,0; 14,0) лет в подгруппе 1А, в подгруппе 1Б – 13,0 (12,0; 14,0) лет, во 2 группе – 13,0 (12,0; 14,0) лет. В момент оперативного лечения ПТО в пременопаузе находились 18 женщин подгруппы 1А, что составило 56,2%, 28 женщин 1Б подгруппы и 26 пациенток 2 группы, что составило 23,3 и 21,7% соответственно. Количество женщин, не вступивших в состояние менопаузы, значимо выше было в подгруппе 1А с диагностированным имплант-ассоциированным осложнением.

Анализ акушерского анамнеза выявил, что количество беременностей, приходящихся на 1 женщину в подгруппе 1А, составило 3,0 (3,0; 4,0), в подгруппе 1Б – 3,0 (2,0; 4,0), во 2 группе – 3,0 (2,0; 5,0). Количество родов у женщин подгруппы 1А было равно 2,0 (2,0; 2,5), подгруппы 1Б – 2,0 (2,0; 2,5), 2 группы – 2,0 (2,0; 2,0). Количество проведенных искусственных прерываний беременности в подгруппе 1А было равно 0,0 (0,0; 1,5), в подгруппе 1Б – 0,0 (0,0; 1,0), во 2 группе – 0,0 (0,0; 1,5). Количество самопроизвольных абортов у 1 женщины подгруппы 1А и 1Б и 2 группы было определено как 0,0 (0,0; 1,0). Внематочная беременность также нашла отражение в анамнезе пациенток, включенных в первый этап диссертационного исследования, ее число у пациенток 1А, 1Б подгруппы и 2

группы составило 0,0 (0,0; 0,0). По данным паритета, значимых различий между женщинами 1 и 2 групп первого этапа выявлено не было.

Возраст первых родов у женщин 1А подгруппы составил 26,0 (24,0; 30,0) лет, 1Б подгруппы – 26,0 (24,0; 28,0) лет, 2 группы – 26,0 (24,0; 28,0) лет. А возраст последних родов для женщин, включенных в первый этап диссертационного исследования, составил в подгруппе 1А 32,0 (30,0; 36,0) года, в подгруппе 1Б – 31,5 (30,0; 34,0) лет, во 2 группе – 32,0 (30,0; 33,5) года. Учитывая известные факторы риска развития ПТО, также было проанализировано число женщин, чьи роды через естественные родовые пути проходили в возрасте 35 лет и более. Роды в возрасте более 35 лет имели 12 женщин 1А подгруппы (37,5%), 16 женщин подгруппы 1Б (13,3%), 18 женщин 2 группы (15,0%). А также травмы промежности 3 степени и более в анамнезе указали 8 женщин 1А подгруппы (25,0%), 14 женщин подгруппы 1Б (11,7%), 15 женщин 2 группы (12,5%). Также было проанализировано наличие эпизиотомии в анамнезе, на это оперативное пособие в родах указали 19 пациенток 1А подгруппы (59,4%), 43 женщины 1Б подгруппы (35,8%), 45 женщин 2 группы (37,5%).

Анализ акушерского анамнеза женщин 1 этапа диссертационного исследования (Таблица 4) выявил, что возраст последних родов через естественные родовые пути был значимо выше у пациенток группы с ЭСОВ (1А подгруппа), чем у пациенток без данного осложнения (1Б подгруппа), так и в сравнении с пациентками 2 группы. В 1А подгруппе также выявлена большая доля женщин с эпизиотомией, родовыми травмами промежности 3 степени. Таким образом, у женщин подгруппы 1А значимо чаще зарегистрированы травматичные вагинальные роды в возрасте более 35 лет, чему у пациенток без имплант-ассоциированного осложнения.

Таблица 4 – Данные акушерско-гинекологического анамнеза женщин, включенных в первый этап диссертационного исследования

Показатель	Группы исследования			p -value
	1А подгруппа (n=32)	1Б подгруппа (n=120)	2 группа (n=120)	
Возраст менархе, лет	13,0 (13,0; 14,0)	13,0 (12,0; 14,0)	13,0 (12,0; 14,0)	P1=0,67, p2= 0,09, p3=0,09
Пременопауза, абс.ч. (%)	18 (56,2%)	28 (23,3%)	26 (21,7%)	P1<0,001***, P2=0,76, p3<0,001
Кол-во беременностей на 1 женщину, шт.	3,0 (3,0; 4,0)	3,0 (2,0; 4,0)	3,0 (2,0; 5,0)	P1 = 0,95, p2=0,99, P3=0,96
Кол-во родов на 1 женщину, шт.	2,0 (2,0; 2,5)	2,0 (2,0; 2,5)	2,0 (2,0; 2,0)	P1=0,87, p2= 0,38, P3=0,45
Кол-во медицинских абортсв на 1 женщину, шт.	0,0 (0,0; 1,5)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,5)	P1=0,96, p2=0,77,p3=0,89
Кол-во самопроизвольных абортсв на 1 женщину, шт.	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)	P1=0,89, p2=0,73, p3=0,94
Кол-во внематочных беременностей на 1 женщину, шт.	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	P1=0,87, p2=0,44, p3=0,55
Возраст первых родов, лет	26,0 (24,0; 30,0)	26,0 (24,0; 28,0)	26,0 (24,0; 28,0)	P1=0,09, p2=0,77, p3=0,12
Возраст последних родов, лет	32,0 (30,0; 36,0)	31,5 (30,0; 34,0)	32,0 (30,0; 33,5)	P1=0,043*, p2=0,91, p3=0,05*
Вагинальные роды после 35 лет, абс.ч., %	12 (37,5%)	16 (13,3%)	18 (15,0%)	P1=0,001**, p2=0,71, p3=0,004**

Продолжение таблицы 4

Травмы промежности степени и более в анамнезе, абс.ч. (%)	3 8 (25,0%)	14 (11,7%)	15 (12,5%)	P1=0,05*, p2=0,84, p3=0,08
Эпизиотомия в анамнезе, абс.ч. (%)	19 (59,4%)	43 (35,8%)	45 (37,5%)	P1=0,02*, p2=0,79, p3=0,03*

Примечание: p1 – подгруппа 1А и 1Б, p2 – подгруппа 1Б и 2 группа, p3 – подгруппа 1А и 2 группа; *-p<0,05, **-p<0,01, ***-p<0,001.

Анализ распространенности гинекологических заболеваний выявил, что наибольшее распространение в анамнезе у женщин получили такие заболевания, как миома матки, эндометриоз, аномальное маточное кровотечение, доброкачественное новообразование яичника. Указание на миому матки в анамнезе имели 11 женщин 1А подгруппы (34,4%), 50 женщин 1Б подгруппы (41,7%), а также 49 пациенток 2 группы (40,8%). Эндометриоз имел место у 9 женщин подгруппы 1А (28,1%), у 43 пациенток подгруппы 1Б (35,8%), у 40 женщин 2 группы (33,3%). Доброкачественное новообразование яичников на момент хирургического лечения ПТО было диагностировано у 4 женщин 1А подгруппы (12,5%), у 16 женщин 1Б подгруппы (13,3%) и у 14 женщин 2 группы (11,7%). Аномальное маточное кровотечение в анамнезе имели 5 женщин 1А подгруппы (6,3%), 13 женщин 1 Б подгруппы (10,8%), 8 женщин 2 группы (6,7%). Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Данные гинекологической заболеваемости женщин, включенных в первый этап диссертационного исследования

Показатель	Группы исследования			p -value
	1А подгруппа (n=32)	1Б подгруппа (n=120)	2 группа (n=120)	
Миома матки в анамнезе, абс.ч. (%)	11 (34,4%)	50 (41,7%)	49 (40,8%)	P1=0,99, p2= 0,89, p3=0,51
Эндометриоз в анамнезе, абс.ч. (%)	9 (28,1%)	43 (35,8%)	40 (33,3%)	P1=0,42, P2=0,69, p3=0,58
Доброкачественное новообразование яичника, абс.ч. (%)	4 (12,5%)	16 (13,3%)	14 (11,7%)	P1 = 0,90, p2=0,70, P3=0,90
АМК в анамнезе, абс.ч. (%)	5 (6,3%)	13 (10,8%)	8 (6,7%)	P1=0,46, p2= 0,26, P3=0,11

Примечание: p1 – подгруппа 1А и 1Б, p2 – подгруппа 1Б и 2 группа, p3 – подгруппа 1А и 2 группа; *-p<0,05, **-p<0,01, ***-p<0,001.

Значимых различий между группами по данным гинекологической заболеваемости выявлено не было.

Анализ анамнеза заболевания у женщин первого этапа диссертационного исследования выявил, что длительность ПТО (время от появления первых симптомов ПТО: ощущение инородного тела во влагалище, на промежности; тянущие боли внизу живота; диспареуния) в подгруппе 1А составила 5,0 (3,0; 6,5) лет, а в подгруппе 1Б – 5,0 (3,0; 7,0) лет, во 2 группе – 6,0 (3,5; 7,0) лет.

Полное выпадение матки и влагалища стало показанием для оперативного лечения ПТО у 9 женщин 1А подгруппы, что составило 28,1%, а также у 29 женщин 1Б подгруппы (24,2%) и у 27 женщин 2 группы (22,5%). По данным анализа, эта

форма выпадения половых органов встречалась значимо чаще у пациенток 2 группы ($p=0,012$).

Оперативное лечение ПТО в 1А подгруппе было произведено 322,0 (91,5; 553,5) дней назад, тогда как у подгруппы 1Б – 1313,3(732,0; 1464,0) дней и во 2 группе – 1464,0 (732,0; 1830,0) дней назад (время явки на осмотр). По этому показателю в подгруппе 1А сроки включения в диссертационное исследование оказались значимо меньше ($p<0,001$), чем у женщин 1Б подгруппы и 2 группы, что связано со сроками постановки диагноза эрозии слизистой оболочки влагалища.

Рецидив пролапса тазовых органов был выставлен пациенткам диссертационного исследования при наличии при осмотре выпадения половых органов, соответствующих международной классификации POP-Q II стадии и более. Данное осложнение было диагностировано у 24 женщин 1А подгруппы (75,0%), у 6 женщин 1Б подгруппы (5,0%) и у 58 женщин 2 группы (48,3%). Обращает на себя внимание высокий процент рецидивов ПТО после бессетчатой хирургии (2 группа) и у женщин с ЭСОВ (1А подгруппа) (Рисунок 7), что значительно снижает удовлетворенность пациенток оперативным лечением в связи с необходимостью повторных операций. Следовательно, наиболее эффективными методиками для коррекции переднеапикального пролапса у женщин пери- и постменопаузы можно назвать сакроспинальную фиксацию и сакрокольпопексию с использованием полипропиленового сетчатого протеза.

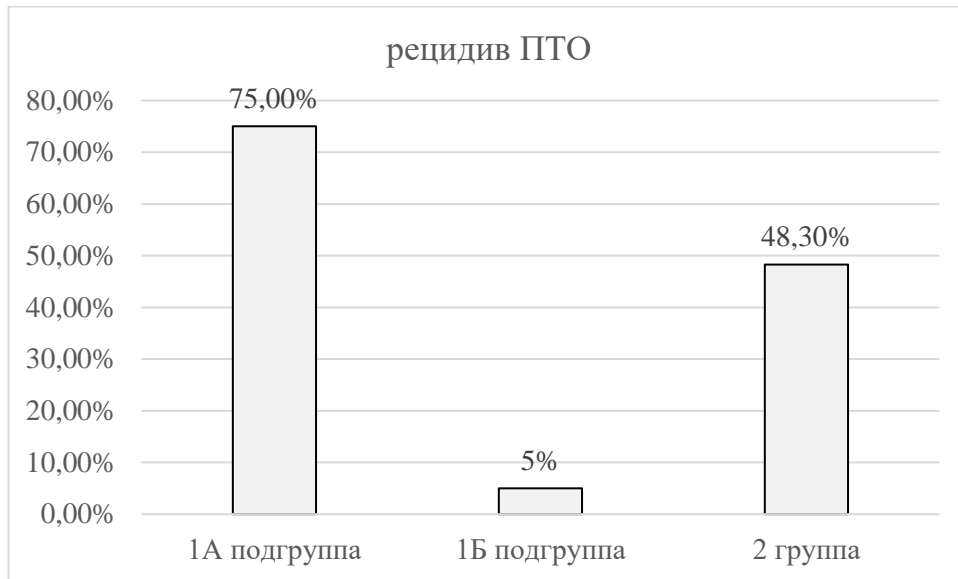


Рисунок 7 – Частота рецидивирования пролапса тазовых органов после оперативной коррекции у пациенток первого этапа диссертационного исследования.

Также всем пациенткам первого этапа диссертационного исследования было предложено пройти валидированные опросники EQ-5D о качестве жизни и PISQ-12 о симптомах ПТО и качестве сексуальной жизни. Ответить на вышеназванные опросники предлагалось перед оперативным лечением ЭСОВ (подгруппа 1А) или при визите к гинекологу для осмотра на предмет послеоперационных осложнений ПТО спустя не менее 18 месяцев после оперативного лечения (1Б подгруппа и 2 группа).

Количество баллов, полученных женщинами 1А подгруппы при ответе на сборник вопросов PIS-Q-12, составило 15,0 (12,0; 20,0) баллов из 48 возможных, тогда как у женщин, включенных в 1Б подгруппу, результат составил 22,0 (20,0; 26,0) балла, что значимо выше. Во 2 группе результат этого же валидированного опросника составил 14,0 (13,5; 18,0) баллов, что сопоставимо с пациентками, включенными в подгруппу 1А. Невысокий результат этого опросника у женщин 1А подгруппы и 2 группы о качестве сексуальной жизни оправдан высоким количеством осложнений в этих группах пациенток.

При анализе ответов на следующий валидный опросник EQ-5D о текущем качестве жизни были получены следующие результаты. В 1А подгруппе количество баллов составило 6,0 (6,0; 7,0) баллов из 15 возможных, в подгруппе 1Б – 5,0 (5,0; 6,0), что свидетельствует о более высоком качестве жизни в подгруппе 1Б, в то время как у женщин 2 группы этот показатель составляет 6,0 (5,0; 6,0) баллов, что значимо хуже, чем у пациенток после сетчатой хирургии ПТО (подгруппа 1Б), и связано с послеоперационными осложнениями, значительно снижающими качество жизни (в этой группе чаще встречался рецидив пролапса тазовых органов).

В валидном опроснике EQ-5D также была представлена визуальная шкала для оценки текущего состояния здоровья. Результат этого показателя у пациенток 1А подгруппы составил 40,0 (30,0; 50,0) баллов, что значимо ниже, чем у пациенток 1Б подгруппы (70,0 (60,0; 80,0) баллов), и у пациенток 2 группы (50,0 (40,0; 70,0) баллов), что обусловлено значительным субъективным ухудшением здоровья у пациенток с ЭСОВ, что связано с выраженными клиническими проявлениями заболевания. А также, стоит отметить, что субъективный уровень здоровья у пациенток 2 группы оказался значимо хуже, чем у пациенток 1Б подгруппы, что также связано с более высоким уровнем рецидивов заболевания в этой группе пациенток.

Семейный анамнез ПТО отметили большинство женщин (19) 1А подгруппы (59,4%), а также 29 женщин, включенных в 1Б подгруппу (24,2%), и 22 пациентки, вошедшие во 2 группу первого этапа диссертационного исследования (18,3%). Статистический анализ показал, что наличие у родственников 1 линии родства ПТО значимо выше у пациенток с диагностированной ЭСОВ (подгруппа 1А) по сравнению с пациентками, прооперированными без ИАО (подгруппа 1Б) – $p=0,018$. Данные представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Данные анамнеза заболевания женщин, включенных в первый этап диссертационного исследования

Показатель	Группы исследования			p -value
	1А подгруппа (n=32)	1Б подгруппа (n=120)	2 группа (n=120)	
Анамнез заболевания				
Длительность ПТО, лет	5,0 (3,0; 6,5)	5,0 (3,0; 7,0)	6,0 (3,5; 7,0)	P1=0,54, p2= 0,91, p3=0,015*
Полное выпадение матки и влагалища, абс.ч. (%)	9 (28,1%)	29 (24,2%)	27 (22,5%)	P1=0,65, P2=0,012*, p3=0,25
Семейный анамнез ПТО, абс.ч. (%)	19 (59,4%)	29 (24,2%)	22 (18,3%)	P1 = 0,018*, p2=0,54, P3=0,44
PIS-Q-12, баллы	15,0 (12,0; 20,0)	22,0 (20,0; 26,0)	14,0 (13,5; 18,0)	P1<0,001***, p2=0,02**, P3=0,44
EQ-5D (качество жизни), баллы	6,0 (6,0; 7,0)	5,0 (5,0; 6,0)	6,0 (5,0; 6,0)	P1 = 0,008**, p2=0,05*, P3=0,04*
EQ-5D (шкала состояния здоровья), баллы	40,0 (30,0; 50,0)	70,0 (60,0; 80,0)	50,0 (40,0; 70,0)	P1<0,001***, P2<0,001***, P3<0,001***
Проведенное оперативное лечение ПТО				
Время, прошедшее после оперативного лечения ПТО, дни	322,0 (91,5; 553,5)	1313,3 (732,0; 1464,0)	1464,0 (732,0; 1830,0)	p1<0,001, p2=0,262, p3<0,001
Сакроспинальная фиксация с применением сетчатого протеза, абс.ч. (%)	25 (78,1%)	65 (54,2%)	0	P1=0,014*

Продолжение таблицы 6

Лапароскопическая сакрокольпопексия с применением сетчатого протеза, абс.ч. (%)	7 (21,9%)	55 (45,8%)	0	P1=0,014*
Передняя, задняя кольпоррафия с леваторопластикой без сетчатого протеза, абс.ч. (%)	0	0	120 (100,0%)	

Примечание: p1 – подгруппа 1А и 1Б, p2 – подгруппа 1Б и 2 группа, p3 – подгруппа 1А и 2 группа; *-p<0,05, **-p<0,01, ***-p<0,001.

Результаты, полученные с помощью валидированных опросников, свидетельствуют о более низком качестве жизни у пациенток в 1А подгруппе, чем у женщин 1Б подгруппы и 2 группы, что связано с наличием эрозии слизистой оболочки влагалища, негативно влияющей на сексуальную жизнь женщины и ее самочувствие. А также обращает на себя внимание тот факт, что в группе пациенток после бессетчатой хирургии ПТО (2 группа) результат опросников оказался значимо хуже, чем у пациенток после хирургии ПТО с использованием полипропиленовых сетчатых протезов (1Б подгруппа), что связано с худшими отдаленными результатами хирургического лечения в этой группе пациенток.

Данные, полученные о методе оперативного лечения ПТО у женщин первого этапа исследования, свидетельствуют о значимой большей частоте проведенной ССФ у пациенток 1А подгруппы в сравнении с 1Б подгруппой без ИАО (p=0,014) (Рисунок 8).

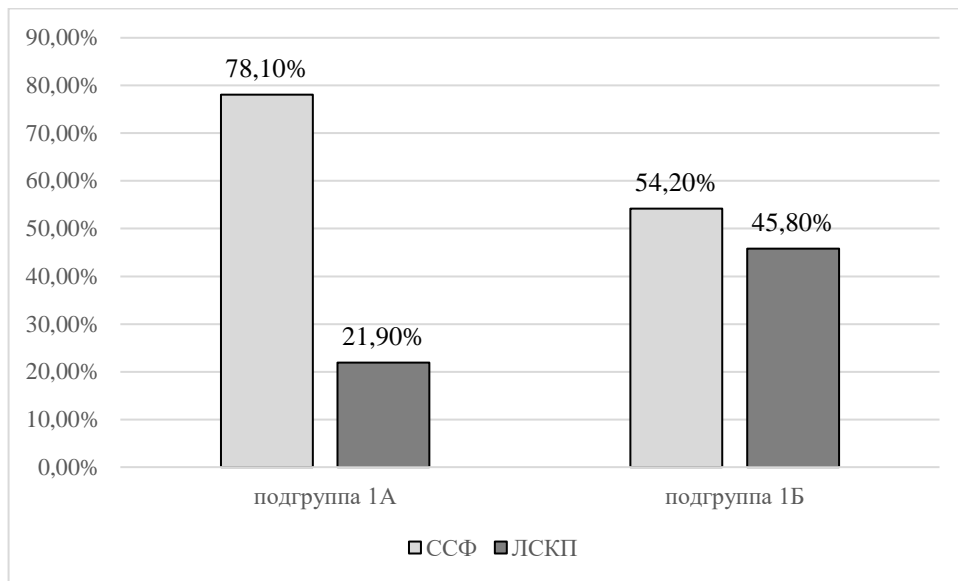


Рисунок 8 – Виды проведенного хирургического лечения ПТО в 1 группе первого этапа диссертационного исследования.

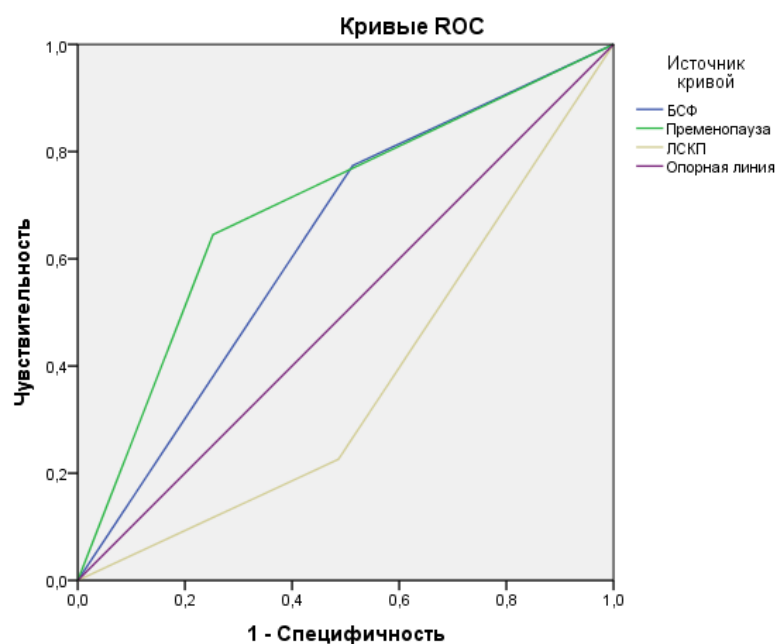
Для статистической оценки роли факторов в развитии эрозии слизистой оболочки влагалища после применения сетчатого эндопротеза была выполнена бинарная логистическая регрессия с выполнением ROC-анализа (Таблица 7, 8, Рисунок 9). В качестве зависимой переменной выступило наличие эрозии стенки влагалища после реконструктивной хирургии тазового дна с применением сетчатого эндопротеза, а в качестве предикторной переменной – выполнение хирургической коррекции ПТО методом трансвагинальной билатеральной сакроспинальной фиксации, лапароскопической сакрокольпопексии и лечение пациенток в состоянии пременопаузы.

Таблица 7 – Данные бинарной логистической регрессии, полученные при анализе факторов, влияющих на развитие эрозии слизистой оболочки влагиалища

Переменные в уравнении		В	Стд. ошибка	Вальд	ст. св.	Знч.	Exp(B)
Шаг 1 ^а	ЛСКП	1,148	0,441	6,777	1	0,009	0,317
	ССФ	0,178	0,436	7,294	1	0,007	3,248
	Пременопауза	0,664	0,388	18,419	1	0,000	0,279
	Константа	-3,455	0,323	114,379	1	0,000	0,032

Примечание: а. Переменные, включенные на шаге 1: ЛСКП, ССФ, Пременопауза.

Уравнение регрессии: $Z = -3,455 + 1,664 * \text{Пременопауза} + 1,178 * \text{ССФ} + (-1,148 * \text{ЛСКП})$.



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рисунок 9 – Данные ROC-анализа в прогнозировании эрозии стенки влагиалища после хирургического лечения тазового пролапса с применением полипропиленового сетчатого протеза.

Таблица 8 – Данные бинарной логистической регрессии и ROC-анализа прогнозирования эрозии слизистой оболочки влагалища

Площадь под кривой

Тестовая переменная (ые)	Площадь	Стд. ошибка ^a	Асимптотическая Знч.. ^b	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
ССФ	0,630	0,047	0,014	0,538	0,723
Пременопауза	0,696	0,051	0,000	0,597	0,796
ЛСКП	0,370	0,047	0,014	0,277	0,462

Примечание: Тестовая переменная: ССФ, Пременопауза, ЛСКП имеет, по крайней мере, одно совпадение в положительной и отрицательной группах реального состояния. Статистики могут быть смещенными.

a. В непараметрическом случае.

b. Нулевая гипотеза: истинная площадь = 0,5.

Таким образом, анализ полученных данных у женщин с ЭСОВ показал, что хирургическое лечение пациенток с пролапсом тазовых органов, находящихся в пременопаузе ($AUC\ 0,696$, $p < 0,001$, 95%, 95% ДИ: 0,597-0,796) и с помощью метода билатеральной сакроспинальной фиксации ($AUC\ 0,630$, $p = 0,014$, 95%, 95% ДИ: 0,538-0,723) значительно увеличивает риски данного осложнения.

Увеличение количества послеоперационных осложнений после применения полипропиленового сетчатого протеза у женщин, кому была выполнена трансвагинальная сакроспинальная фиксация, связано с несколькими факторами.

В первую очередь возможно выполнение сакроспинальной фиксации менее опытными тазовыми хирургами, в этом случае не исключена неправильная установка сетчатого протеза, в связи с чем происходит ретракция сетчатого протеза, образуются эрозия слизистой оболочки влагалища,

постгистерэктомический пролапс. Во вторую очередь наличие слепых проходов иглы при трансвагинальном доступе может приводить к повреждениям тазовых нервов, ухудшая хирургические исходы и приводя к тазовой боли и диспареунии. К этому выводу также пришли исследователи R.D. Moore и соавторы [123], которые в своей статье описали, что устранение слепых проходов иглы на основе троакара снижает риск кровотечения, боли и деформации сетчатого протеза.

Для оценки эффективности хирургического лечения ПТО после применения полипропиленовых сетчатых протезов (1Б подгруппа) в зависимости от методики проведения операции была рассчитана корреляционная взаимосвязь между данными валидированных опросников, послеоперационными исходами и методикой операции. Была обнаружена сильная корреляционная взаимосвязь между наличием ССФ и количеством набранных баллов опросника о качестве жизни EQ-5D ($r_s=0,40$, $p<0,001$). Обнаружена обратная связь между наличием в анамнезе оперативного лечения ПТО с помощью ССФ с применением полипропиленового сетчатого протеза с набранными баллами при анализе шкалы для оценки текущего состояния здоровья ($r_s=-0,33$, $p<0,001$) и баллами, полученными при анализе валидированного опросника PIS-Q-12 о качестве сексуальной жизни ($r_s=-0,437$, $p<0,001$). Рецидив заболевания также имел положительную корреляционную взаимосвязь с наличием ССФ ($r_s=0,288$, $p<0,001$). Эти данные свидетельствуют о худших отдаленных результатах хирургического лечения ПТО у пациенток после би/монолатеральной сакроспинальной фиксации с использованием полипропиленового сетчатого протеза в сравнении с женщинами после ЛСКП.

3.4 Данные общеклинических лабораторных методов исследования пациенток первого этапа

Перед оперативным лечением ПТО.

Данные общего анализа крови у пациенток 1А подгруппы:

Количество эритроцитов – 4,0 (3,9; 4,35) * 10¹²/л, количество лейкоцитов – 6,5 (5,25; 7,65) * 10⁹/л, количество тромбоцитов – 284,0 (250,5; 328,0) * 10⁹/л, уровень гемоглобина составил 12,0 (120,0; 130,5) г/л, СОЭ по Вестергрену 7,0 (5,0; 8,5) мм/ч.

Биохимический анализ крови 1А подгруппы: уровень общего белка крови составил 55,9 (54,7; 65,7); уровень креатинина – 82,4 (68,3; 96,4) мкмоль/л, зарегистрированный уровень мочевины в венозной крови составил 6,2 (4,1; 9,2) ммоль/л, уровень глюкозы – 5,9 (5,6; 6,4). Аланинаминотрансфераза – 25,5 (24,0; 28,0) Ед/л и аспаргатаминотрансфераза – 22,6 (20,4; 27,8) Ед/л. Зарегистрированный уровень общего холестерина составил 5,4 (4,6; 6,5) ммоль/л, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – 3,0 (2,6; 3,9) ммоль/л, триглицеридов – 2,0 (1,7; 2,4) ммоль/л.

Результаты коагулограммы 1А подгруппы: активированное частичное тромбопластиновое время составило 33,2 (30,0; 36,4) сек, протромбиновый индекс – 86,5 (84,5; 90,0) %. Международное нормализованное отношение при поступлении у пациенток составило 1,0 (0,93; 1,1). Уровень фибриногена у пациенток был равен 3,4 (3,0; 4,0) г/л.

Данные общего анализа крови у пациенток 1Б подгруппы:

Количество эритроцитов – 4,0 (3,9; 4,25) * 10¹²/л, количество лейкоцитов – 6,7 (5,6; 8,1) * 10⁹/л, количество тромбоцитов – 287,0 (246,0; 322,0) * 10⁹/л, уровень гемоглобина составил 125,0 (120,0; 131,0) г/л, СОЭ по Вестергрену 6,0 (4,0; 8,0) мм/ч.

Биохимический анализ крови 1Б подгруппы: уровень общего белка крови составил 57,6 (53,6; 64,6) г/л; уровень креатинина – 76,4 (69,3; 92,5) мкмоль/л, зарегистрированный уровень мочевины в венозной крови составил 6,1 (4,5; 8,9)

ммоль/л, уровень глюкозы – 5,8 (5,6; 6,2). Аланинаминотрансфераза – 25,6 (23,6; 28,6) Ед/л и аспаратаминотрансфераза – 21,6 (19,6; 24,6) Ед/л. Зарегистрированный уровень общего холестерина составил 4,9 (4,6; 5,5) ммоль/л, ЛПНП – 2,7 (2,5; 3,0) ммоль/л, триглицеридов – 1,8 (1,7; 2,0).

Результаты коагулограммы 1Б подгруппы: активированное частичное тромбопластиновое время составило 32,4 (30,4; 35,5) сек, протромбиновый индекс – 86,0 (84,0; 90,0) %. Международное нормализованное отношение при поступлении у пациенток составило 1,0 (0,9; 1,1). Уровень фибриногена был равен 3,2 (2,6; 3,6) г/л.

Данные общего анализа крови у пациенток 2 группы:

Количество эритроцитов – 4,0 (3,9; 4,2) $\cdot 10^{12}$ /л, количество лейкоцитов – 6,7 (5,6; 7,9) $\cdot 10^9$ /л, количество тромбоцитов – 288,0 (245,0; 310,0) $\cdot 10^9$ /л, уровень гемоглобина составил 127,0 (121,0; 132,0) г/л, СОЭ по Вестергрену 6,0 (4,0; 8,0) мм/ч.

Биохимический анализ крови 2 группы: уровень общего белка крови составил 55,6 (52,6; 64,8) г/л; уровень креатинина составил 80,3 (72,4; 92,2) мкмоль/л, зарегистрированный уровень мочевины в венозной крови – 6,9 (4,4; 8,9) ммоль/л, уровень глюкозы – 5,8 (5,6; 6,3) ммоль/л. Аланинаминотрансфераза – 25,3 (23,6; 28,6) Ед/л и аспаратаминотрансфераза – 22,9 (18,5; 24,5) Ед/л. Зарегистрированный уровень общего холестерина составил 4,9 (4,8; 5,5) ммоль/л, ЛПНП – 2,7 (2,5; 3,0) ммоль/л, триглицеридов – 1,8 (1,6; 1,9) ммоль/л.

Результаты коагулограммы 2 группы: активированное частичное тромбопластиновое время составило 32,3 (29,5; 35,2) сек, протромбиновый индекс – 87,0 (84,0; 90,0) %. Международное нормализованное отношение при поступлении у пациенток составило 1,0 (0,9; 1,1). Уровень фибриногена был равен 3,2 (2,6; 3,6) г/л.

Данные с указанием уровня значимости представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Данные общеклинических лабораторных методов исследования женщин, включенных в первый этап диссертационного исследования перед оперативным лечением ПТО

Показатель	Группы исследования			p -value
	1А подгруппа (n=32)	1Б подгруппа (n=120)	2 группа (n=120)	
Общий анализ крови				
Количество эритроцитов, $10^{12}/л$	4,0 (3,9; 4,35)	4,0 (3,9; 4,25)	4,0 (3,9; 4,2)	P1=0,73, p2= 0,45, p3=0,41
Количество лейкоцитов, $10^9/л$	6,5 (5,25; 7,65)	6,7 (5,6; 8,1)	6,7 (5,6; 7,9)	P1=0,24, P2=0,80, p3=0,25
Количество тромбоцитов, $10^9/л$	284,0 (250,5; 328,0)	287,0 (246,0; 322,0)	288,0 (245,0; 310,0)	P1 = 0,98, p2=0,60, P3=0,71
Уровень гемоглобина, г/л	128,0 (120,0; 130,5)	125,0 (120,0; 131,0)	127,0 (121,0; 132,0)	P1=0,33, p2=0,44, p3=0,13
СОЭ по Вестергрену, мм/ч	7,0 (5,0; 8,5)	6,0 (4,0; 8,0)	6,0 (4,0; 8,0)	P1=0,31, p2=0,55, p3=0,15
Биохимический анализ крови				
Общий белок, г/л	55,9 (54,7; 65,7)	57,6 (53,6; 64,6)	55,6 (52,6; 64,8)	P1=0,81, p2=0,87, p3=0,80
Креатинин, мкмоль/л	82,4 (68,3; 96,4)	76,4 (69,3; 92,5)	80,3 (72,4; 92,2)	P1=0,62, p2=0,22, p3=0,36
Мочевина, ммоль/л	6,2 (4,1; 9,2)	6,1 (4,5; 8,9)	6,9 (4,4; 8,9)	P1=0,88, P2=0,12, P3=0,44
Глюкоза, ммоль/л	5,9 (5,6; 6,4)	5,8 (5,6; 6,2)	5,8 (5,6; 6,3)	P1=0,19, P2=0,67, P3=0,24
АЛТ, Ед/л	25,5 (24,0; 28,0)	25,6 (23,6; 28,6)	25,3 (23,6; 28,6)	P1=0,82, P2=0,90, p=0,78

Продолжение таблицы 9

АСТ, Ед/л	22,6 (20,4; 27,8)	21,6 (19,6; 24,6)	22,9 (18,5;24,5)	P1=0,034*, p2=0,76, p3=0,06
Общий холестерин, ммоль/л	5,4 (4,6; 6,5)	4,9 (4,6; 5,5)	4,9 (4,8; 5,5)	P1<0,001***, P2=0,61, p3=0,002**
ЛПНП, ммоль/л	3,0 (2,6; 3,9)	2,7 (2,5; 3,0)	2,7 (2,5; 3,0)	P1<0,001***, P2=0,84, p3<0,001***
ТГ, ммоль/л	2,0 (1,7; 2,4)	1,8 (1,7; 2,0)	1,8 (1,6; 1,9)	P1=0,007**, P2=0,59, p3=0,004**
Коагулограмма				
АЧТВ, сек	33,2 (30,0; 36,4)	32,4 (30,4; 35,5)	32,3 (29,5; 35,2)	P1=0,47, P2=0,62, p3=0,29
ПТИ, %	86,5 (84,5; 90,0)	86,0 (84,0; 90,0)	87,0 (84,0; 90,0)	P1=0,42, P2=0,68, p3=0,27
МНО	1,0 (0,93; 1,1)	1,0 (0,9; 1,1)	1,0 (0,9; 1,1)	P1=0,91, P2=0,98, p3=0,91
Фибриноген, г/л	3,4 (3,0; 4,0)	3,2 (2,6; 3,6)	3,4 (2,6; 4,8)	P1=0,15, P2=0,86, p3=0,20

Примечание: p1 – подгруппа 1А и 1Б, p2 – подгруппа 1Б и 2 группа, p3 – подгруппа 1А и 2 группа; *-p<0,05, **-p<0,01, ***-p<0,001.

Результаты общего анализа крови и коагулограммы у женщин, включенных в первый этап диссертационного исследования, значимых различий между группами не продемонстрировали. Анализ биохимических показателей венозной крови выявил, что в подгруппе 1А наблюдались значимо более высокие значения общего холестерина, ЛПНП, ТГ, чем у пациенток 1Б подгруппы и 2 группы. Далее, в соответствии с полученными результатами, был проведен анализ о количестве пациенток с превышением показателей липидограммы от нормы. Превышение уровня общего холестерина выше нормы было выявлено у 16 женщин 1А подгруппы (50,0%), тогда как оно имело место только у 36 женщин 1Б подгруппы (30,0%) и у 26 женщин 2 группы (21,7%). Превышение уровня ЛПНП от нормы имели 14 женщин 1А подгруппы (43,8%), 28 женщин 1Б подгруппы (23,3%), 30

женщин 2 группы (25,0%). Уровень ТГ превышает нормативные показатели у 10 женщин (31,2%) 1А подгруппы, у 18 женщин 1Б подгруппы (15,0%), у 20 пациенток 2 группы (16,7%). Данные представлены на рисунке 10.

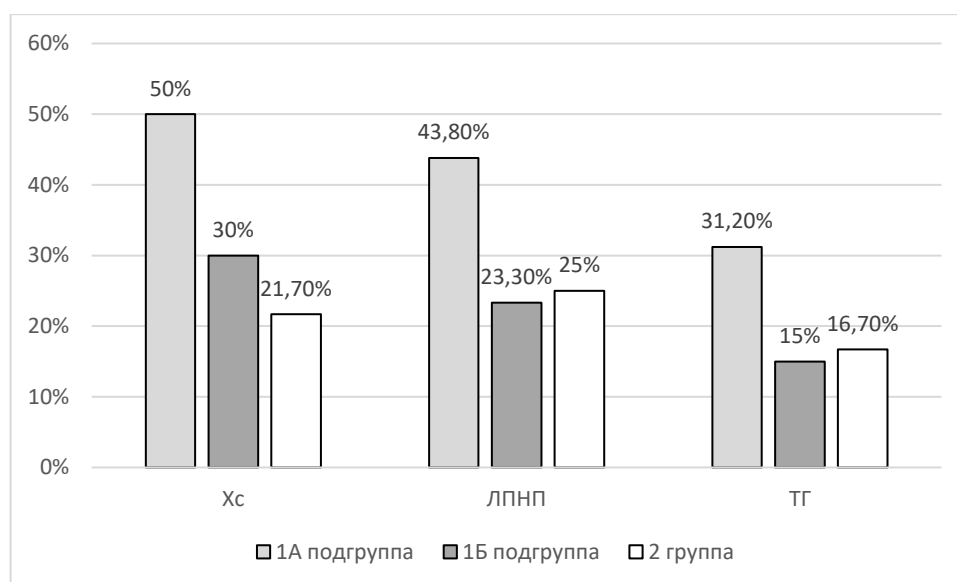


Рисунок 10 – Доля превышенных показателей липидограммы выше нормативных у пациенток первого этапа диссертационного исследования перед оперативным лечением ПТО.

На 7-й день после оперативного лечения ПТО. С целью понимания иммунологических аспектов возникновения ЭСОВ нами были проанализированы показатели активности острой фазы воспаления, такие как уровень С-реактивного белка (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

Уровень СОЭ по Вестергрену у пациенток 1А подгруппы на 7-й день после оперативного лечения принял значение 15,5 (12,0; 18,0) мм/ч, тогда как у женщин 1Б подгруппы – 12,0 (10,0; 13,0) мм/ч, 2 группы – 10,0 (9,0; 12,5) мм/ч (данные представлены на рисунке 11). Значение СОЭ на 7-й день после оперативного лечения ПТО у женщин 1А подгруппы оказалось значимо выше, чем у женщин 1Б подгруппы ($p < 0,001$) и у женщин 2 группы ($p < 0,001$). Самые низкие значения СОЭ на 7-й день после операции были зарегистрированы у женщин 2 группы без

применения сетчатых протезов ($p < 0,001$) по сравнению с 1А и 1Б подгруппой, что обусловлено меньшей травматизацией тканей.

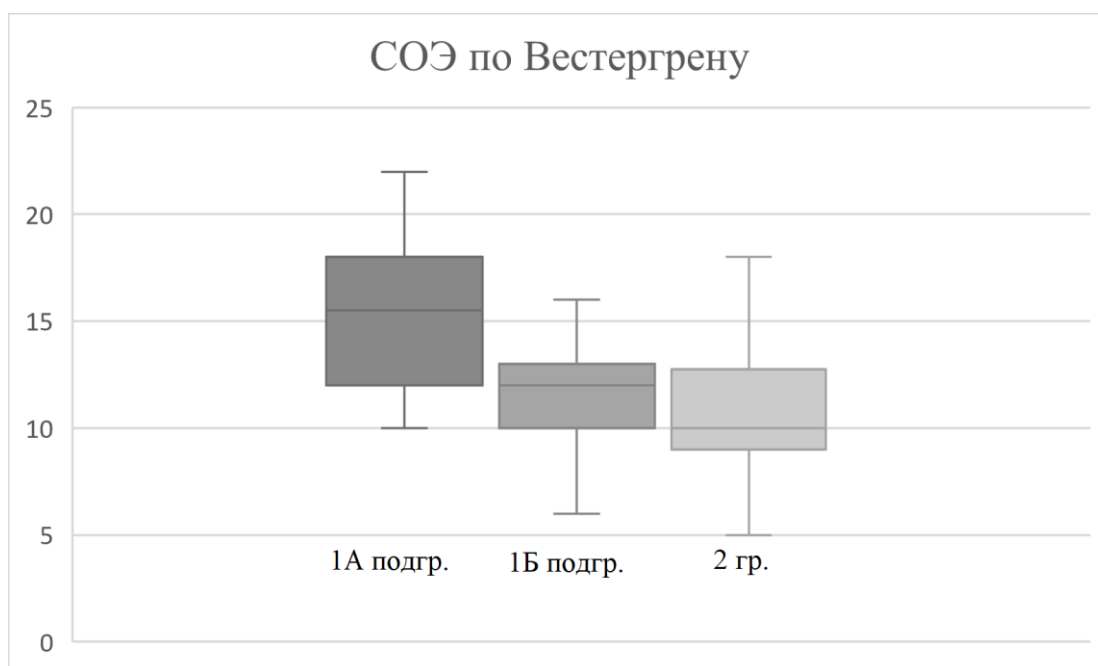


Рисунок 11 – Уровень СОЭ по Вестергрену у пациенток первого этапа диссертационного исследования на 7-й день после оперативного лечения пролапса тазовых органов.

Уровень СРБ у пациенток 1А подгруппы составил 14,0 (12,2; 16,4) мг/л, тогда как у пациенток 1Б подгруппы этот показатель составил 11,1 (9,9; 12,0) мг/л, а у пациенток 2 группы – 8,7 (7,9; 9,9) мг/л (Рисунок 12). Этот показатель имел значимо более высокие значения у пациенток с позднее диагностируемой ЭСОВ (подгруппа 1А), чем у пациенток 1Б подгруппы без ИАО ($p < 0,001$) и у пациенток после бессетчатой хирургии (2 группа – $p < 0,001$).

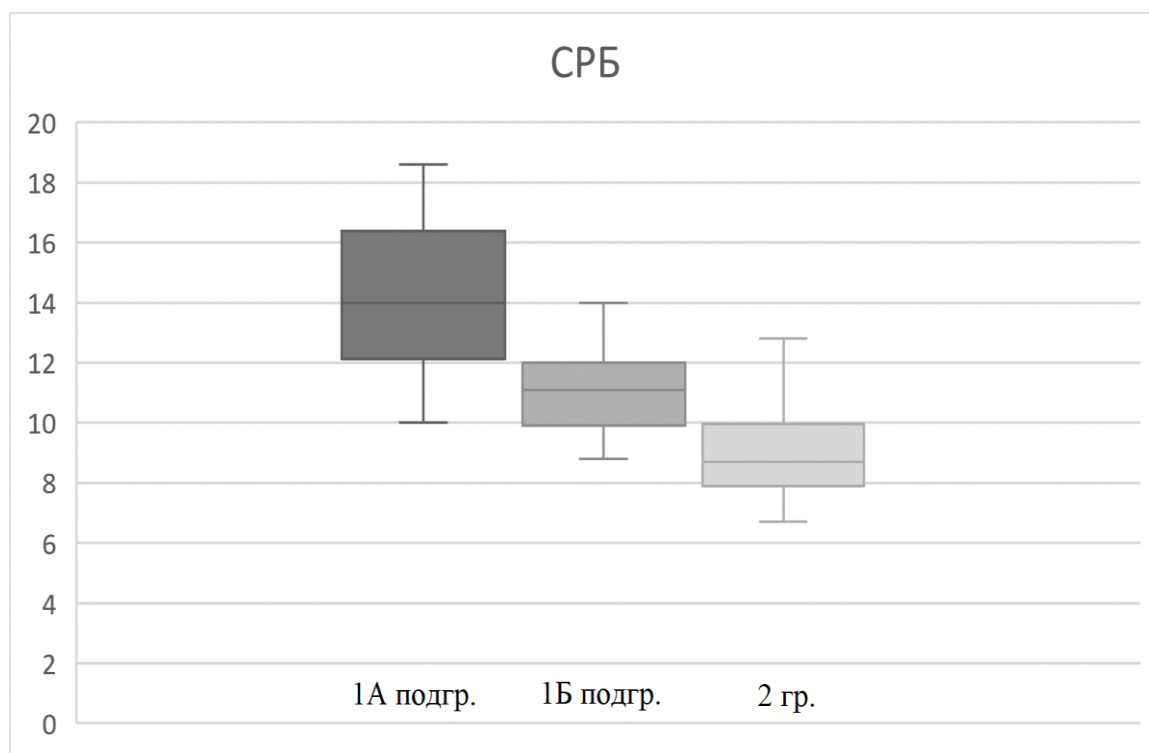


Рисунок 12 – Уровень С-реактивного белка у пациенток первого этапа диссертационного исследования на 7-й день после оперативного лечения пролапса тазовых органов.

Повышение показателей, свидетельствующих об интенсивности острой фазы воспаления, у пациенток с последующим развитием ЭСОВ (1А подгруппа) свидетельствует о повышенной травматизации тканей, более выраженной воспалительной реакции на полипропиленовый сетчатый протез.

3.5 Данные иммунологических методов исследования пациенток первого этапа

У 20 женщин 1А подгруппы, 20 женщин 1Б подгруппы, 20 женщин 2 группы (выбраны методом простой рандомизации) была проанализирована экспрессия гена провоспалительного цитокина TNF- α в клетках, дифференцированных в макрофаги, M1-подобные и M2-подобные клетки и недифференцированных моноцитов в присутствии материала сетчатого протеза.

Уровни экспрессии гена TNF- α у пациенток 1А подгруппы после хирургического лечения ПТО для моноцитов без стимуляции не отличались от таковых в 1Б подгруппе (Таблица 10), $p=0,71$. Таким образом, экспрессия гена TNF- α для моноцитов не имела различий у женщин подгруппы с ЭСОВ и у женщин подгруппы без осложнений хирургического лечения ПТО с использованием полипропиленового СП. Обращают на себя внимание выявленные различия в экспрессии гена TNF- α моноцитов у пациенток с ЭСОВ в сравнении с женщинами, прооперированными без использования полипропиленового СП (2-я группа), $p < 0,001$. Уровень экспрессии гена TNF- α моноцитами женщин с пролапсом тазовых органов, прооперированных без применения полипропиленового СП, оказался значимо выше, чем у пациенток с диагностированной эрозией слизистой оболочки влагалища после применения полипропиленового СП. Помимо этого, было выявлено, что уровень экспрессии гена TNF- α моноцитами женщин 1Б подгруппы был значимо ниже, чем у пациенток 2 группы. Данные представлены в таблице 10 и на рисунке 13.

Таким образом, уровень экспрессии гена TNF- α моноцитами женщин с пролапсом тазовых органов, прооперированных без применения полипропиленового СП (2-я группа), оказался значимо выше, чем у пациенток с применением данного эндопротеза (1-я группа).

Относительный уровень экспрессии гена TNF- α макрофагами без стимуляции женщин 1А подгруппы был рассчитан значимо выше, чем у пациенток 1Б подгруппы ($p=0,044$), но значимо меньше, чем у пациенток 2-й группы ($p=0,041$). Таким образом, наибольший уровень экспрессии гена TNF- α макрофагами без стимуляции наблюдается у женщин, прооперированных по поводу пролапса тазовых органов без применения полипропиленового СП, далее значительно меньше был определен этот уровень у женщин с эрозией слизистой оболочкой влагалища, а самый наименьший уровень был зарегистрирован у женщин после реконструктивной операции по поводу пролапса тазовых органов с применением полипропиленового СП без имплант-ассоциированных осложнений.

Относительный уровень экспрессии гена TNF- α макрофагами, стимулированными IFN γ или IL4, у женщин с эрозией слизистой оболочки влагалища (1А подгруппа) не отличался от такого у женщин без данного осложнения (1Б подгруппа) и у женщин после реконструкции тазового дна нативными тканями. Но данный расчетный уровень экспрессии гена TNF- α макрофагами, стимулированными IL4, оказался значимо выше у пациенток после реконструкции тазового дна нативными тканями (2-я группа), чем у пациенток после применения сетчатой хирургии ПТО без имплант-ассоциированных осложнений (1 Б подгруппа), $p=0,031$.

Анализ данных культурального исследования моноцитов и макрофагов пациенток показывает, что у женщин без установки полипропиленового СП относительная экспрессия гена TNF- α значительно выше, как у моноцитов, так у макрофагов, в сравнении с пациентками с сетчатым имплантом (Таблица 10, Рисунок 13).

Таблица 10 – Относительный уровень экспрессии гена TNF- α в модельной системе моноцитов/макрофагов, культивированных в присутствии сетчатого протеза *in vitro*, женщин первого этапа диссертационного исследования

Клетки	Группа первого этапа			Mann Whitney test, p		
	1А подгруппа	1Б подгруппа	2 группа	1А подгр./1Б подгр.	1А подгр./2 гр	1Б подгр./2 гр.
Моноциты	0,49 (0,18;0,70)	0,30 (0,21; 1,66)	3,40 (2,22; 5,80)	0,710	0,0002***	0,007**

Продолжение таблицы 10

Макрофаги без стимуляции	0,68 (0,34; 1,03)	0,20 (0,12 0,37)	2,82 (0,44; 4,12)	0,044*	0,041*	0,016*
Макрофаги IFN γ	1,10 (0,75; 1,76)	0,89 (0,61; 1,46)	7,66 (6,34; 10,56)	0,556	<0,001***	<0,001***
Макрофаги IL4	0,43 (0,15; 0,55)	0,20 (0,08; 0,42)	0,69 (0,28; 1,55)	0,262	0,181	0,031*

Примечание: *-p<0,05, **-p<0,01, ***-p<0,001.

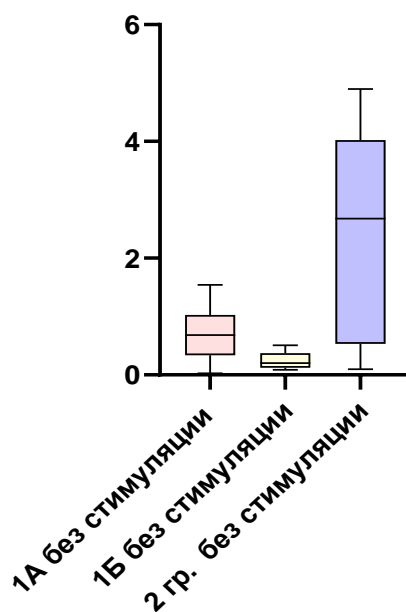


Рисунок 13 – Относительный уровень экспрессии гена TNF- α в модельной системе макрофагов без стимуляции, культивированных в присутствии сетчатого протеза *in vitro*.

Эти данные могут свидетельствовать о сниженном провоспалительном потенциале у пациенток с установленным полипропиленовым СП.

Результаты культурального исследования моноцитов крови пациенток первого этапа диссертационного исследования показали, что у пациенток с

установленным полипропиленовым сетчатым протезом относительный уровень экспрессии гена TNF- α моноцитов, а также макрофагов значительно ниже, чем у пациенток без применения эндопротеза. Эти данные свидетельствуют об «истощении» провоспалительной популяции макрофагов (M1), их недостаточной функции вследствие длительной стимуляции у пациенток с установленным полипропиленовым сетчатым протезом. Такая реакция обусловлена длительной активацией провоспалительных макрофагов M1 по причине деградации полипропиленового сетчатого протеза. В течение длительного времени происходит истощение популяции макрофагов M1 у пациенток с установленным полипропиленовым сетчатым протезом, что доказывают полученные данные (см. рисунок 13). У женщин с диагностированной ЭСОВ экспрессия гена провоспалительного цитокина TNF- α макрофагами без стимуляции более, чем в 3 раза превышает таковую у женщин без имплант-ассоциированных осложнений ($p=0,044$), что обусловлено наличием очага воспаления, каким является эрозия слизистой оболочки влагалища. Но указанный уровень экспрессии все равно значительно меньше, чем у пациенток нативной хирургии ПТО, что может говорить также о неполноценности фазы воспаления, возможном «истощении» макрофагов, которые уже не могут синтезировать достаточное количество TNF- α для ликвидации очага воспаления у пациенток с полипропиленовым СП.

За эту же теорию говорит тот факт, что стимуляция макрофагов пациентов с ЭСОВ в провоспалительных условиях (Рисунок 14) вызывает увеличение экспрессии гена TNF- α всего лишь чуть более, чем в 2 раза, тогда как у пациенток без имплант-ассоциированных осложнений способность к увеличению экспрессии этого гена возрастала более интенсивно.

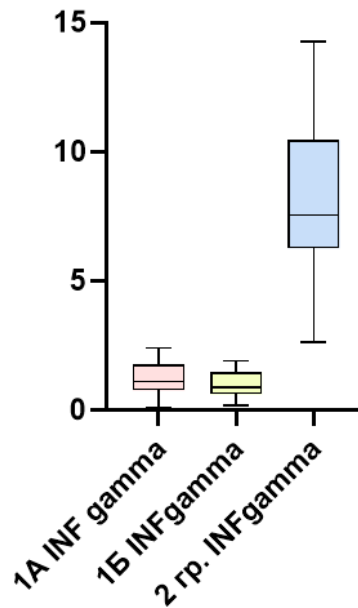


Рисунок 14 – Относительный уровень экспрессии гена TNF- α в модельной системе макрофагов в провоспалительных условиях (IFN γ), культивированных в присутствии сетчатого протеза *in vitro*.

Этот же феномен «истощения» макрофагов подтверждают выявленные различия в экспрессии гена TNF- α у макрофагов, дифференцированных в противовоспалительных условиях (IL4) (Рисунок 15). У пациенток с установленным полипропиленовым сетчатым протезом без имплант-ассоциированных осложнений этот уровень значимо меньше, чем у пациенток бессетчатой хирургии ПТО, что обусловлено недостаточной активностью макрофагов в отношении выработки провоспалительного цитокина TNF- α .

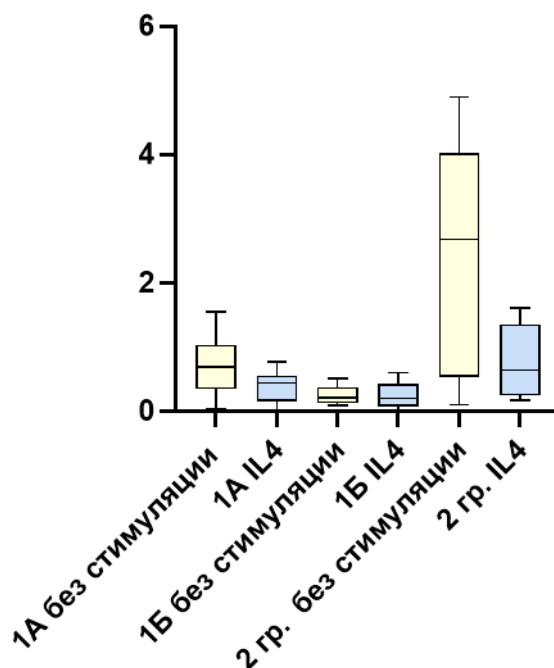


Рисунок 15 – Относительный уровень экспрессии гена TNF- α в модельной системе макрофагов без стимуляции и в противовоспалительных условиях (IL4), культивированных в присутствии сетчатого протеза *in vitro*.

Увеличение относительного уровня экспрессии гена TNF- α в подгруппе пациенток с эрозией слизистой оболочки влагалища по сравнению с пациентками с установленным полипропиленовым сетчатым протезом без имплант-ассоциированных осложнений свидетельствует об увеличении реактивности системного иммунитета на полипропиленовый сетчатый протез. У этих пациенток более выражен провоспалительный потенциал макрофагов M1, что связано с рядом причин. У женщин с диагностированной ЭСОВ экспрессия гена провоспалительного цитокина TNF- α более чем в 3 раза превышает таковую у женщин без ИАО, что обусловлено активностью их иммунной системы вследствие наличия очага хронического воспаления, каким является эрозия слизистой оболочки влагалища.

При анализе корреляционной взаимосвязи наличия СД 2 типа, ГБ и относительного уровня экспрессии гена TNF- α макрофагами, а также моноцитами не было найдено значимых различий (Таблица 11).

Таблица 11 – Корреляционный анализ взаимосвязи относительного уровня экспрессии гена TNF- α в модельной системе моноцитов/макрофагов, культивированных в присутствии сетчатого протеза *in vitro*, с наличием сахарного диабета 2 типа и гипертонической болезни у женщин первого этапа диссертационного исследования

Относительный уровень экспрессии гена TNF- α	Наличие соматических заболеваний			
	Гипертоническая болезнь		Сахарный диабет 2 типа	
	r_s	p	r_s	p
Моноциты	-0,083	0,088	-0,063	0,074
Макрофаги без стимуляции	-0,044	0,056	-0,032	0,145
Макрофаги IFN γ	-0,066	0,212	-0,058	0,066
Макрофаги IL4	-0,025	0,126	-0,048	0,156

Таким образом, снижение относительного уровня экспрессии гена провоспалительного цитокина TNF- α связано не с наличием ГБ, СД 2 типа, а с другими причинами, а именно – с установкой полипропиленового СП (см. таблицу 10).

3.6 Предикторы эрозии слизистой оболочки влагалища после хирургического лечения пролапса тазовых органов

Для создания способа прогнозирования степени риска развития эрозии слизистой оболочки влагалища у женщин в пери- и постменопаузе после оперативного лечения переднеапикального пролапса тазовых органов с применением полипропиленового сетчатого протеза были проанализированы все значимые различия между подгруппой с ЭСОВ (1А подгруппа) и подгруппой женщин после сетчатой хирургии ПТО без осложнений (1Б подгруппа). Для

сравнения были взяты показатели, которые можно оценить на этапе планирования оперативного лечения ПТО для создания первичной профилактики ЭСОВ.

Среди показателей соматического анамнеза для статистического анализа с бинарными значениями были взяты: наличие гипертонической болезни, сахарного диабета 2 типа. Среди показателей акушерско-гинекологического анамнеза были проанализированы состояние пременопаузы, наличие в анамнеза эпизиотомии, разрывов промежности 3 степени и более в анамнезе, семейный анамнез пролапса тазовых органов, а также наличие родов через естественные родовые пути в возрасте старше 35 лет. Среди лабораторных показателей в статистический анализ были включены: превышение уровня общего холестерина более 5,1 ммоль/л, превышение уровня ЛПНП выше 3,1 ммоль/л, а также превышение уровня ТГ более 2,1 ммоль/л. Приоритетным статистическим показателем для демонстрации связи показателей с риском возникновения эрозии слизистой оболочки влагалища является отношение шансов в связи с величиной выборки (Таблица 12).

Таблица 12 – Расчет риска возникновения эрозии слизистой оболочки влагалища у женщин в пери- и постменопаузе после хирургического лечения переднеапикального пролапса тазовых органов с применением полипропиленовых сетчатых протезов

Показатель	Результаты бинарной логистической регрессии		
	Отношение шансов (-95%ДИ-+95%ДИ)	χ^2 Пирсона	p
Гипертоническая болезнь	3,3 (2,5 – 6,8)	8,24	0,004
Сахарный диабет 2 типа	2,3 (1,5 – 5,6)	7,78	0,008
Пременопауза в настоящий момент	4,22 (3,3 – 9,6)	12,66	<0,001

Продолжение таблицы 12

Разрыв промежности 3 степени в процессе родоразрешения	2,5 (1,8 – 5,2)	8,32	0,004
Выполнение эпизиотомии в родах	2,62 (1,5; 5,4)	8,72	0,006
Вагинальные роды в возрасте 35 лет и более	3,9 (2,2 – 8,4)	10,88	0,001
Наличие пролапса тазовых органов у родственников 1 линии родства	2,4 (1,3 – 5,6)	8,72	0,017
Общий холестерин в венозной крови более 5,1 ммоль/л	2,8 (1,5 – 6,2)	9,61	0,012
ЛПНП в венозной крови более 3,1 ммоль/л	2,6 (1,8 – 5,9)	8,75	0,019
Триглицериды в венозной крови более 2,1 ммоль/л	2,6 (1,5 – 5,8)	7,14	0,044

Таким образом, статистический анализ факторов, влияющих на развитие эрозии слизистой оболочки влагалища у пациенток с оперативной коррекцией ПТО с применением полипропиленового сетчатого протеза, позволяет спрогнозировать группу высокого риска развития данной патологии. В группу высокого риска развития данного имплант-ассоциированного осложнения можно отнести женщин с травматичными поздними вагинальными родами, быстро прогрессирующим генитальным пролапсом, не вступивших еще в менопаузу и имеющих ряд коморбидных заболеваний (гипертоническая болезнь и сахарный диабет). Таким

образом, наличие у этих пациенток относительно нормальной эстрогенной насыщенности органов и тканей малого таза приводит к большей интенсивности микроциркуляции по сравнению с пациентками в постклимактерии, и, вероятно, наличие возможностей для реализации иммунного ответа на трансплантат.

На основании результатов бинарной логистической регрессии было выполнено построение шкалы прогнозирования эрозии вагинальной стенки после проведения операции при пролапсе тазовых органов с использованием полипропиленового сетчатого протеза (Таблица 13) по оценочной шкале с использованием балльного эквивалента, который соответствовал отношению шансов по риску данного осложнения.

Максимальное количество – 24 балла, низкая степень риска развития эрозии стенки влагалища после установки сетчатого полипропиленового импланта констатируется при количестве набранных баллов до 9, высокая степень – от 10 до 24 баллов. Решение о количестве баллов, достаточных для определения индивидуального риска развития как высокого, было принято в соответствии с проведенной бинарной логистической регрессией.

Таблица 13 – Шкала прогнозирования риска развития эрозии стенки влагалища после проведения операции при пролапсе тазовых органов с использованием полипропиленового сетчатого протеза

Показатель	Характеристика	Оценочный балл
Гипертоническая болезнь	Есть	3
	Нет	0
Сахарный диабет 2 типа	Есть	2
	Нет	0
Пременопауза в настоящий момент	Есть	4
	Нет	0
Разрыв промежности 3 степени в процессе родоразрешения	Есть	2
	Нет	0

Продолжение таблицы 13

Выполнение эпизиотомии в родах	Есть	2
	Нет	0
Вагинальные роды в возрасте 35 лет и более	Есть	3
	Нет	0
Наличие пролапса тазовых органов у родственников первой линии родства	Есть	2
	Нет	0
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 и более	2
	5,0 и менее	0
ЛПНП, ммоль/л	3,1 и более	2
	3,0 и менее	0
Триглицериды, ммоль/л	2,1 и более	2
	2,0 и менее	0

Таким образом, при планировании оперативного лечения переднеапикального пролапса с применением полипропиленового сетчатого протеза возможно оценить точный индивидуальный риск эрозии стенки влагалища в соответствии с предлагаемым способом. Повышение риска развития данного осложнения в послеоперационном периоде наблюдается у пациентов с гипертонической болезнью, сахарным диабетом 2 типа, в состоянии пременопаузы, с травмой промежности 3 степени и более в родах, наличии в анамнезе эпизиотомии, вагинальных родов в возрасте более 35 лет, при наличии семейного анамнеза тазового пролапса, а также при увеличении общего холестерина в периферической венозной крови более 5,1 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности – более 3,1 ммоль/л, а триглицеридов – более 2,1 ммоль/л.

В соответствии с разработанной шкалой прогнозирования ЭСОВ были набраны пациентки высокого риска (10 баллов и более) на второй этап диссертационного исследования.

ГЛАВА 4 ПРОФИЛАКТИКА ЭРОЗИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ВЛАГАЛИЩА

Цель второго этапа диссертационного исследования – улучшение исходов оперативного лечения пролапса тазовых органов в группе высокого риска развития эрозии слизистой оболочки влагалища.

На первом этапе диссертационного исследования были выявлены предикторы эрозии слизистой оболочки влагалища у женщин после реконструктивных операций по поводу пролапса тазовых органов, а также создана шкала прогнозирования риска развития эрозии стенки влагалища после проведения операций при пролапсе тазовых органов с использованием полипропиленового сетчатого протеза. Во второй этап диссертационного исследования, согласно вышеназванной шкале, были набраны пациентки с высоким риском ЭСОВ. Наилучшую эффективность в лечении пролапса тазовых органов у женщин перименопаузы на первом этапе диссертационного исследования показала лапароскопическая сакрокольпопексия с использованием сетчатого протеза как по данным валидных опросников, так и по объективным показателям. Поэтому эта методика была применена у всех женщин второго этапа диссертационного исследования. В основной группе при проведении лапароскопической сакрокольпопексии был использован титановый сетчатый протез «ТИТАНОВЫЙ ШЕЛК», а в группе сравнения – цельносвязанный сетчатый макропористый полипропиленовый сетчатый эндопротез.

4.1 Анализ значимых предикторов эрозии слизистой оболочки влагалища у женщин второго этапа диссертационного исследования

В основной группе пациенток, согласно шкале прогнозирования риска развития эрозии стенки влагалища после проведения операции при пролапсе тазовых органов с использованием полипропиленового сетчатого протеза,

количество полученных баллов составило 13,0 (12,0; 15,0), все пациентки имели их количество более 10 и были отнесены к высокому риску ЭСОВ. В группе сравнения количество баллов составило 13,0 (12,0; 14,0), что не имело значимых различий между группами 2 этапа диссертационного исследования ($p=0,74$). Все пациентки в этой группе имели их количество также более 10, что соответствовало высокой степени риска развития ЭСОВ при установке полипропиленового сетчатого протеза. На рисунке 16 представлена балльная оценка риска развития ЭСОВ у пациенток второго этапа диссертационного исследования.

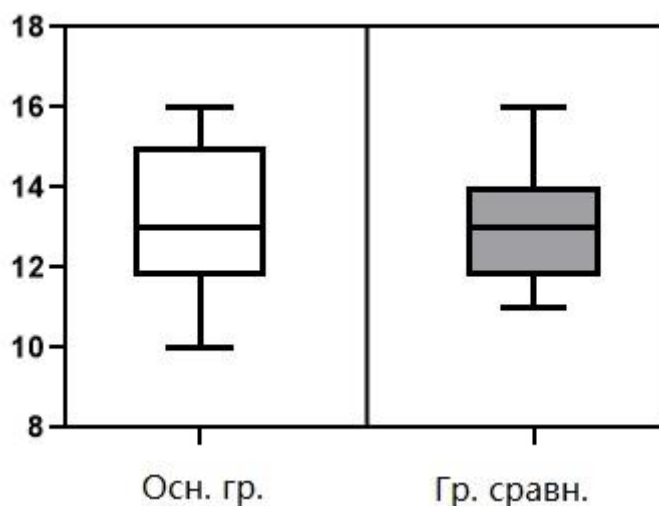


Рисунок 16 – Баллы, набранные пациентками второго этапа диссертационного исследования в соответствии со шкалой прогнозирования риска развития эрозии стенки влагалища перед операцией при пролапсе тазовых органов с использованием сетчатого протеза.

Антропометрические данные пациенток, включенных во второй этап диссертационного исследования, между группами не отличались. Расчетный индекс массы тела пациенток основной группы составил 29,0 (26,3; 32,4) кг/м², а у женщин группы сравнения – 27,0 (26,3; 30,6) кг/м² ($p=0,106$). Возраст пациенток также значимо не отличался ($p=0,92$), в основной группе этот показатель был равен 50,0 (50,0; 52,0) лет, в группе сравнения – 50,0 (50,0; 51,0) лет.

Анализ значимых предикторов ЭСОВ, выявленных на первом этапе диссертационного исследования, показал следующие результаты.

В основной группе гипертоническую болезнь 1 степени имели 3 человека, что составило 16,7%, 2 степени – 7 человек (38,9%), 3 степени – 1 женщина (5,6%). Таким образом, наличие гипертонической болезни в анамнезе имели 11 человек основной группы, что составило 61,1%. В группе сравнения этим же заболеванием страдала 21 женщина (50,0%), а именно – гипертонической болезнью 2 степени – 18 человек (42,9%), 3 степени – 3 человека (7,1%). По этому показателю значимых различий между группами второго этапа выявлено не было ($p=0,44$) (Рисунок 17).

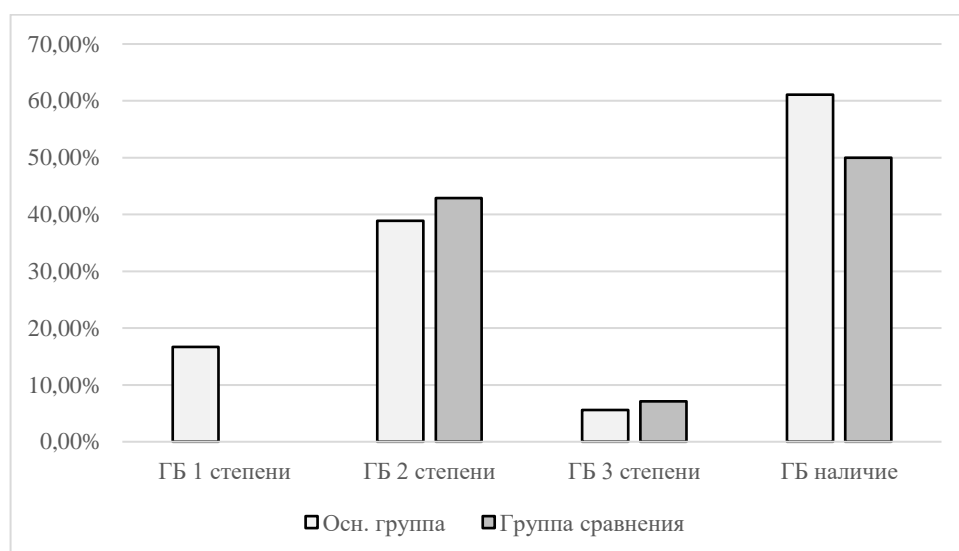


Рисунок 17 – Распространенность гипертонической болезни среди пациенток, включенных во второй этап диссертационного исследования.

Сахарный диабет 2 типа имели в основной группе 10 женщин (55,6%), в то время как это заболевание в группе сравнения имели 29 женщин (69,1%), $p=0,32$, что не имело значимых различий между группами второго этапа диссертационного исследования.

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза пациенток с позиции выявления предикторов ЭСОВ показал, что в основной группе пациенток вагинальные роды после 35 лет имели место у 3 женщин (16,7%), а в группе сравнения – у 7 женщин, что также составило 16,7%, $p=0,99$. Травмы промежности

3 степени и более в анамнезе имели 11 женщин основной группы (61,1%) и 26 женщин (61,9%) группы сравнения, $p=0,95$. Возраст последних родов в основной группе принял значения 33,5 (30,0; 38,0) лет, а в группе сравнения – 36,0 (31,0; 38,0) лет, $p=0,07$. Эпизиотомия была указана в анамнезе у 14 женщин основной группы (77,8%), а также у 30 женщин группы сравнения (71,4%), $p=0,62$. В состоянии пременопаузы на момент оперативного лечения пролапса тазовых органов находились 12 женщин основной группы (66,7%), как и 20 женщин группы сравнения, что составило 47,6%, значимых различий по этому показателю между группами выявлено не было ($p=0,18$). Наличие у родственников 1 степени родства с пролапсом тазовых органов указали 11 женщин основной группы, что составило 61,1%, а также 25 женщин группы сравнения (59,5%), $p=0,91$. На рисунке 18 представлен анализ акушерско-гинекологического анамнеза женщин второго этапа диссертационного исследования.

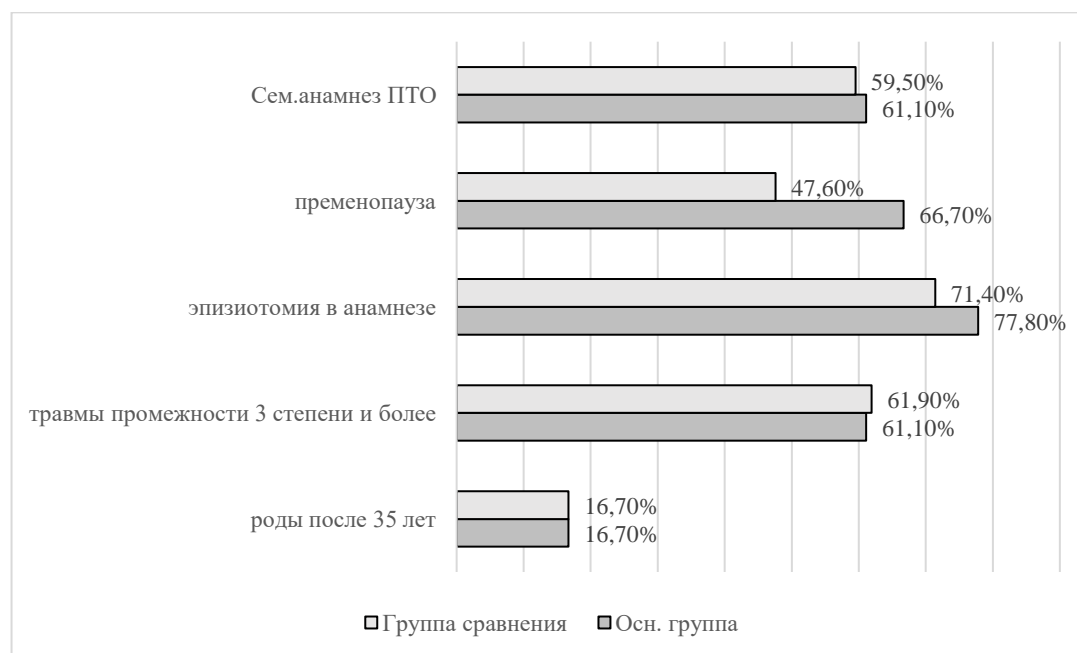


Рисунок 18 – Анализ акушерско-гинекологических факторов риска развития эрозии слизистой оболочки влагалища у пациенток второго этапа диссертационного исследования.

Диагностируемая III стадия ПТО по международной классификации POP-Q в опытной группе была диагностирована у 12 женщин (66,7%), у 2 пациенток была

выявлена IV стадия POP-Q, или полное выпадение культи влагалища (11,1%). В группе сравнения III стадия ПТО по POP-Q имела место у 34 женщин (80,9%), IV стадия – у 2 женщин (4,8%). Постгистерэктомический пролапс был диагностирован у 4 женщин основной группы (22,2%) и у 6 женщин группы сравнения (14,3%). Данные представлены на рисунке 19.

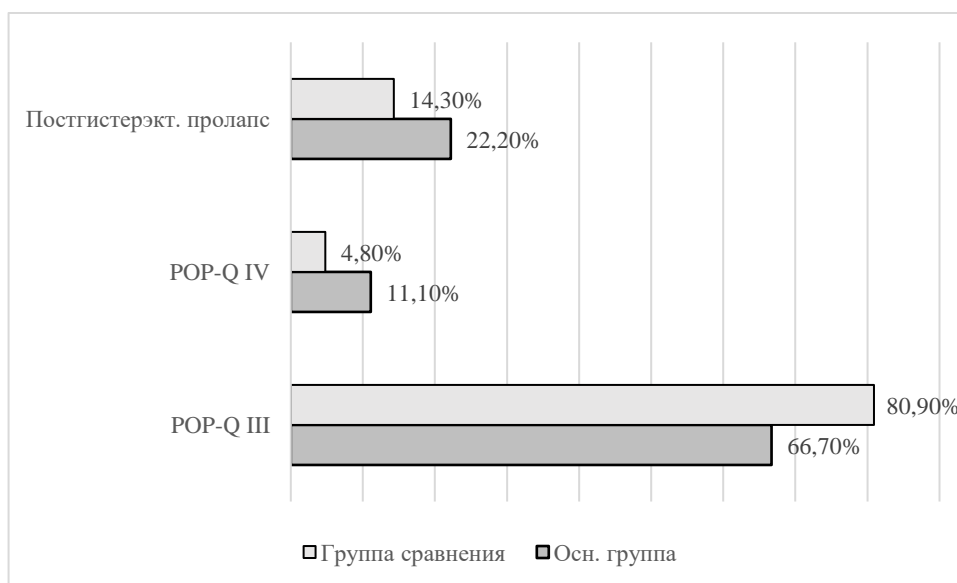


Рисунок 19 – Классифицируемая стадия пролапса тазовых органов по международной классификации POP-Q у пациенток второго этапа диссертационного исследования.

По данным лабораторных методов исследования, в основной группе перед оперативным лечением ПТО были зарегистрированы следующие показатели в венозной крови.

Биохимическое исследование периферической венозной крови. Уровень общего холестерина крови составил 5,3 (4,9; 5,6) ммоль/л, превышение более 5,1 ммоль/л имели 12 женщин (66,7%), уровень ЛПНП – 2,6 (2,5; 3,2) ммоль/л, превышение показателя более 3,1 ммоль/л имели 5 женщин (27,8%), уровень ТГ составил 1,9 (1,8; 2,4) ммоль/л, а также увеличение значения этого показателя выше нормативного (2,1 ммоль/л) имели 6 женщин (33,3%). Уровень СРБ в основной группе до оперативного лечения принял значения 4,0 (2,6; 5,0) мг/л.

В группе сравнения показатели биохимического анализа периферической венозной крови приняли следующие значения: уровень общего холестерина крови составил 5,5 (4,8; 5,9) ммоль/л, превышение более 5,1 ммоль/л имели 27 женщин (64,3%), уровень ЛПНП – 2,6 (2,6; 3,2) ммоль/л, превышение показателя более 3,1 ммоль/л имели 12 женщин (28,6%), уровень ТГ составил 1,9 (1,8; 2,3) ммоль/л, а также увеличение значения этого показателя выше нормативного (2,1 ммоль/л) имели 12 женщин (28,6%). Уровень СРБ в группе сравнения до оперативного лечения имел значения 4,4 (3,2; 5,0) мг/л.

Данные представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Данные биохимического исследования крови пациенток второго этапа диссертационного исследования до оперативного лечения пролапса тазовых органов

Показатель	Группы второго этапа		p
	Основная группа (n=18)	Группа сравнения (n=42)	
Общий холестерин, ммоль/л	5,3 (4,9; 5,6)	5,5 (4,8; 5,9)	0,79
ЛПНП, ммоль/л	2,6 (2,5; 3,2)	2,6 (2,6; 3,2)	0,41
ТГ, ммоль/л	1,9 (1,8; 2,4)	1,9 (1,8; 2,3)	0,71
СРБ, мг/л	4,0 (2,6; 5,0)	4,4 (3,2; 5,0)	0,07

Таким образом, все пациентки, вошедшие во второй этап диссертационного исследования, имели высокую степень риска развития эрозии слизистой оболочки влагалища, согласно шкале прогнозирования риска развития эрозии стенки влагалища, после проведения операции при пролапсе тазовых органов с использованием полипропиленового сетчатого протеза, а также по предикторам

возникновения этого имплант-ассоциированного осложнения значимых различий между группами выявлено не было.

4.2 Сравнение интра- и послеоперационных показателей у женщин второго этапа диссертационного исследования

Техника оперативного лечения ПТО у женщин второго этапа исследования была аналогичной, за исключением применяемых материалов для фиксации культи влагалища.

Анестезиологическое обеспечение абсолютно у всех пациенток второго этапа диссертационного исследования заключалось в проведении эндотрахеального наркоза в связи с длительностью оперативного вмешательства.

В предоперационном периоде за 30 минут до операции абсолютно у всех женщин второго этапа диссертационного исследования была проведена антибиотикопрофилактика препаратами цефалоспоринового ряда 1-го поколения.

В основной группе пациенток в качестве сетчатого протеза использовали материал из титана «ТИТАНОВЫЙ ШЕЛК» (Рисунок 20), а в группе сравнения – цельносвязанный сетчатый макропористый полипропиленовый сетчатый эндопротез.

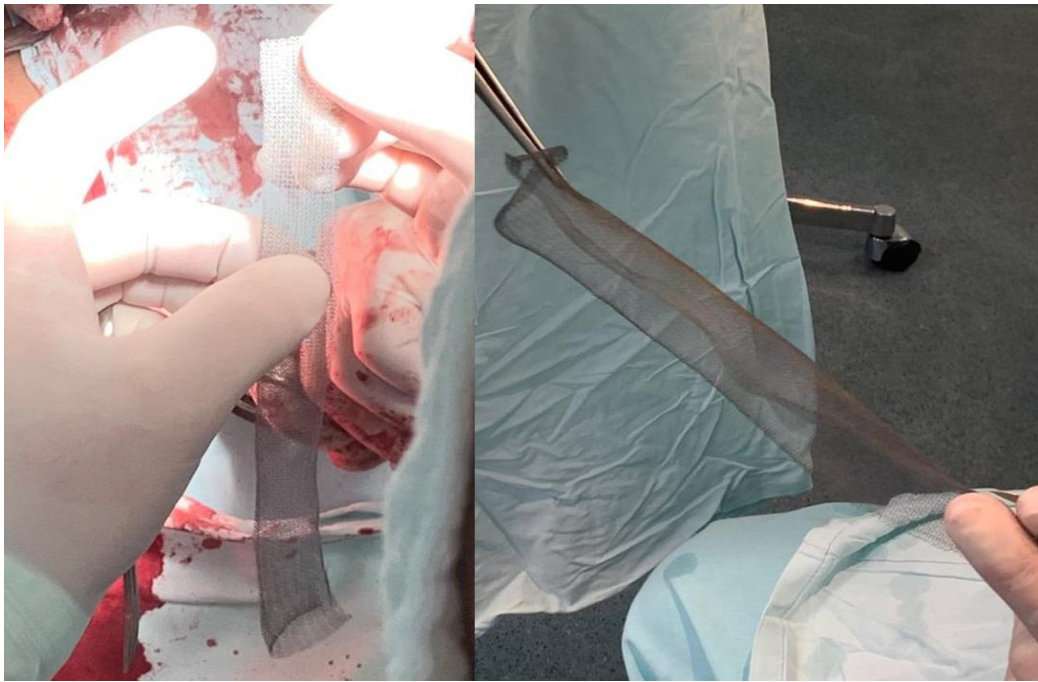


Рисунок 20 – Титановый сетчатый протез «ТИТАНОВЫЙ ШЕЛК» размерами 5X15 см для лапароскопической сакрокольпопексии.

Методика операции у всех пациенток заключалась в проведении лапароскопической сакрокольпопексии, которая была выполнена в два этапа. На первом этапе производилась трансвагинальная экстирпация матки, дистальный конец сетчатого протеза фиксирован к задней стенке культи влагалища, введен в малый таз (Рисунок 21). Далее выполняли переднюю, заднюю кольпоперинеоррафию, леваторопластику. Второй этап – лапароскопический – фиксировали проксимальный конец сетчатого протеза к надкостнице мыса крестца в области I и II крестцовых позвонков (Рисунок 22), выполняли перитонизацию сетчатого протеза (Рисунок 23).

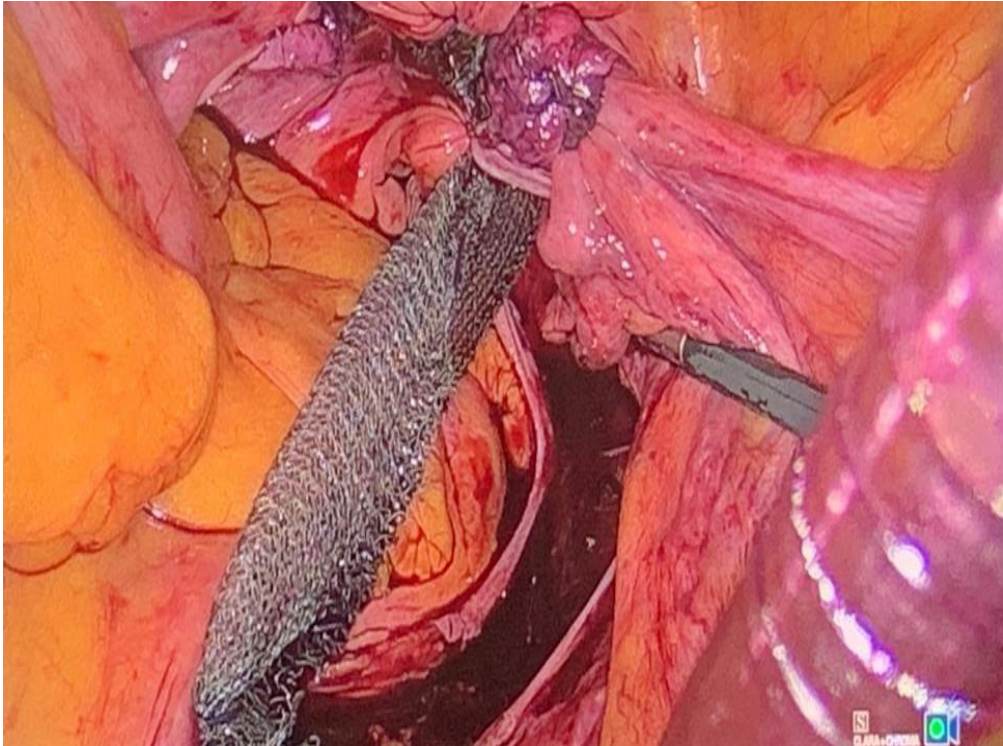


Рисунок 21 – Свободный проксимальный конец титанового сетчатого протеза в брюшной полости до промонтажфиксации.

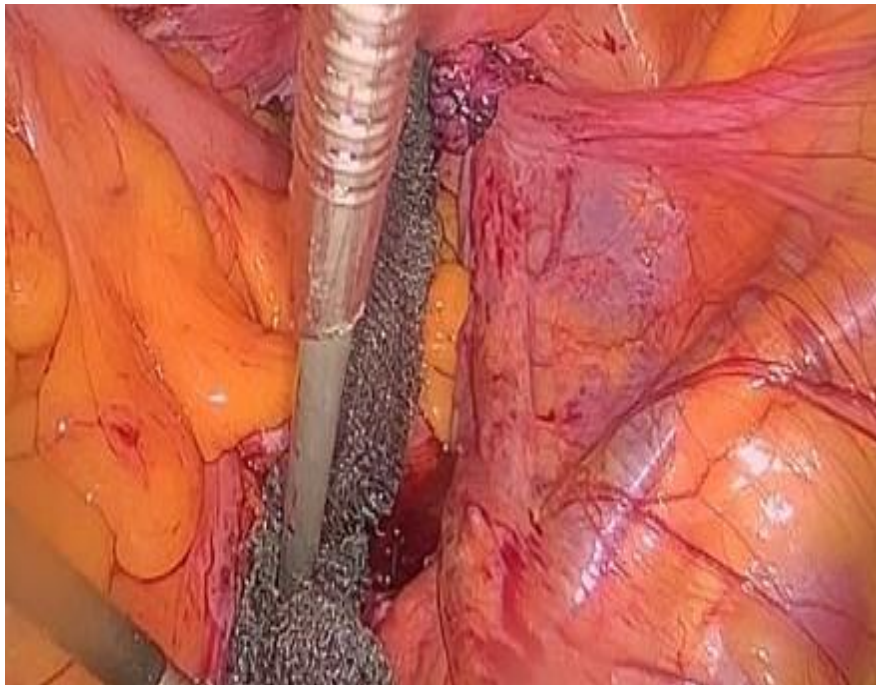


Рисунок 22 – Фиксация титанового сетчатого протеза в основной группе к надкостнице мыса крестца в области I и II крестцовых позвонков.

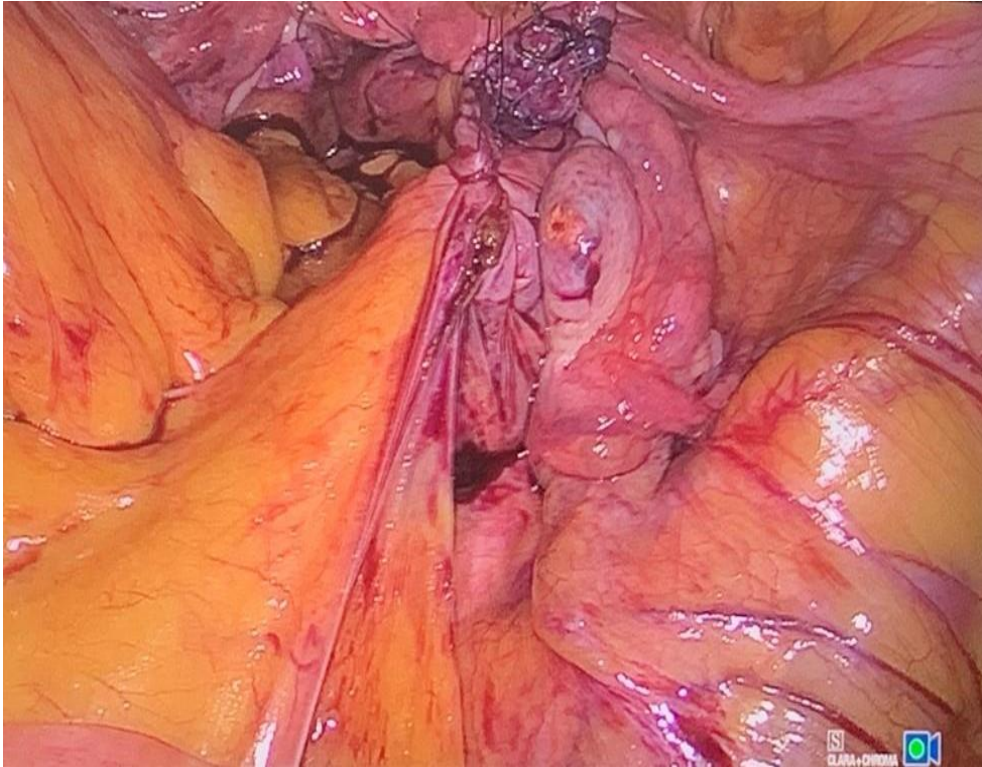


Рисунок 23 – Перитонизированный сетчатый протез после выполнения промонтажфиксации.

Продолжительность операции в основной группе составила 159,0 (150,0; 178,0) минут, а в группе сравнения – 167,0 (145,0; 180,0) минут (Рисунок 24), значимых различий по этому показателю между группами не выявлено $p=0,86$. В основной группе кровопотеря во время оперативного вмешательства составила 175,0 (150,0; 200,0) мл, тогда как в группе сравнения этот показатель, согласно протоколу операции, был равен 180,0 (150,0; 200,0) мл, $p=0,83$. По данным протокола операции, серьезных осложнений во время вмешательства не возникло ни у одной пациентки второго этапа диссертационного исследования.

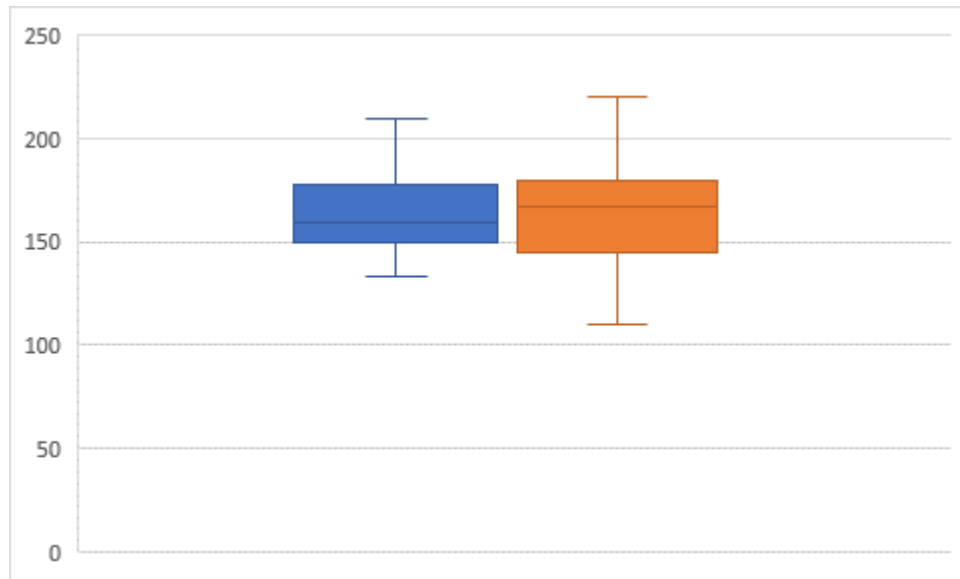


Рисунок 24 – Продолжительность оперативного вмешательства у женщин второго этапа диссертационного исследования, минут.

В послеоперационном периоде в основной группе и группе сравнения у всех женщин был проведен курс антибиотикотерапии группой препаратов линкозамидов, осложнений антибиотикотерапии выявлено не было.

Оценка визуальной аналоговой шкалы боли в послеоперационном периоде выявила, что на 1-й день после операции в основной группе количество баллов составило 5,5 (5,0; 7,0), тогда как в группе сравнения этот показатель был равен 7,0 (7,0; 8,0) баллам, что приняло значимо большие значения ($p < 0,001$). Обезболивание наркотическими анальгетиками потребовалось абсолютно всем женщинам второго этапа диссертационного исследования на 1-е сутки после операции. На 3-и сутки послеоперационного периода по визуальной аналоговой шкале боли в основной группе балльный эквивалент боли был рассчитан как 2,0 (2,0; 4,0) балла, обезболивание наркотическими анальгетиками не потребовалось ни одной из женщин этой группы. В группе сравнения этот показатель на 3-и сутки послеоперационного периода был равен 4,0 (4,0; 5,0) баллам, обезболивание наркотическими анальгетиками потребовалось 12 женщинам (28,6%), что значимо более востребовано в этой группе пациенток по сравнению с основной группой ($p < 0,001$). На 5-е сутки после операции в основной группе при оценке ВАШ боли

пациенток были получены значения в 0,5 (0,0; 1,0) балла, тогда как в группе сравнения этот показатель принял значимо более высокие значения – 2,0 (0,0; 2,0) балла, $p=0,05$. Таким образом, болевой синдром в послеоперационном периоде значимо более выражен у пациенток после лапароскопической сакрокольпопексии с применением полипропиленового сетчатого протеза в сравнении с титановым сетчатым протезом «ТИТАНОВЫЙ ШЕЛК» (Рисунок 25, 26). У пациенток с применением титанового сетчатого протеза «ТИТАНОВЫЙ ШЕЛК» обезболивание наркотическими анальгетиками потребовалось в значительно меньшем количестве случаев на 3-и сутки послеоперационного периода, чем у пациенток с применением полипропиленового сетчатого протеза.

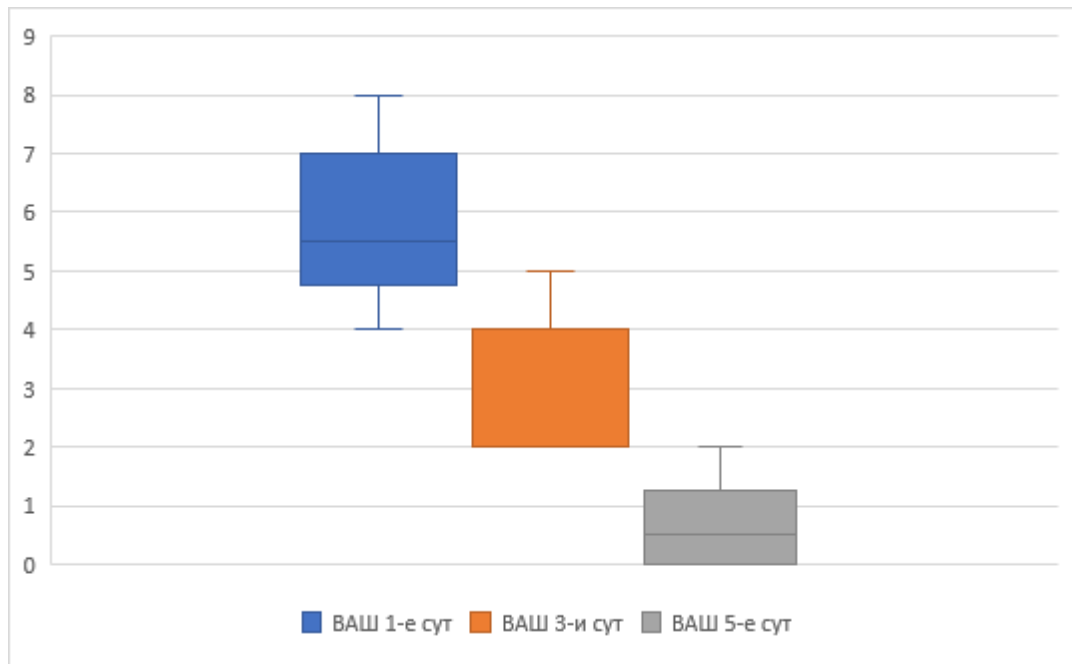


Рисунок 25 – Оценка болевого синдрома в послеоперационном периоде у пациенток основной группы, согласно визуальной аналоговой шкале боли, баллы.

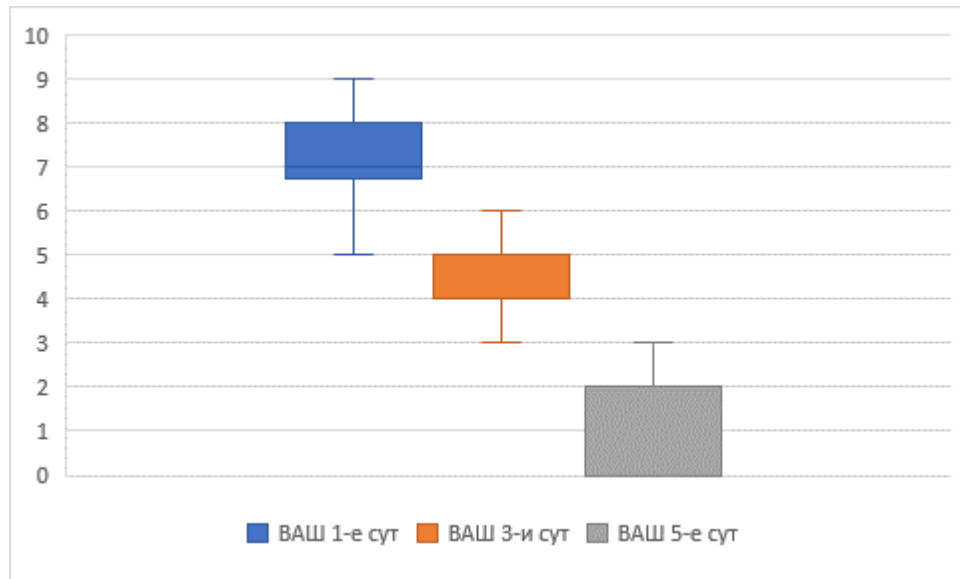


Рисунок 26 – Оценка болевого синдрома в послеоперационном периоде у пациенток группы сравнения, согласно визуальной аналоговой шкале боли, баллы.

У пациенток второго этапа диссертационного исследования на 7-й день послеоперационного периода был проанализирован уровень С-реактивного белка в периферической венозной крови. Было выявлено, что в основной группе этот уровень был равен 10,2 (8,6; 11,6) мг/л, тогда как в группе сравнения этот показатель был зарегистрирован на уровне 13,9 (12,2; 14,6) мг/л, что значимо выше ($p=0,003$) (Рисунок 27).

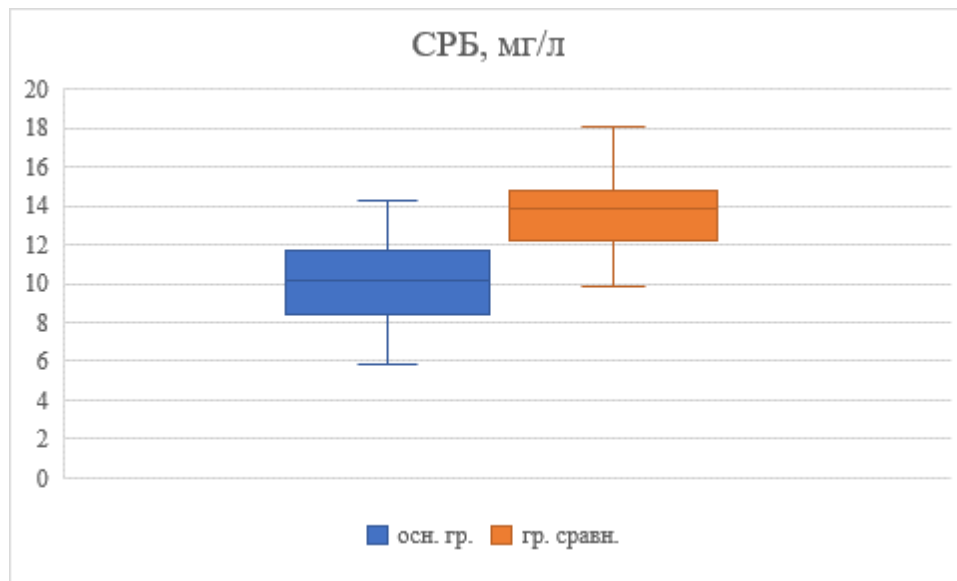


Рисунок 27 – Уровень С-реактивного белка в крови на 7-е сутки послеоперационного периода у пациенток второго этапа диссертационного исследования.

Таким образом, более выраженный болевой синдром в послеоперационном периоде в группе сравнения и значимо более высокие значения С-реактивного белка на 7-е сутки послеоперационного периода свидетельствуют о значительном повышении воспалительной реакции на полипропиленовый сетчатый протез, в сравнении с титановым. Титановый сетчатый протез клинически не вызывает столь выраженной иммуновоспалительной реакции организма на трансплантат, а также макропористость структуры способствует более активной интеграции собственных тканей пациента в сравнении с полипропиленовым сетчатым протезом, что подтверждается более низкими значениями белков острой фазы воспаления в крови.

Более благоприятное течение послеоперационного периода в основной группе пациенток по сравнению с группой сравнения подтверждается также менее длительным пребыванием в стационаре пациенток с применением титанового сетчатого протеза. Так, в основной группе количество койко-дней в стационаре составило 6,0 (5,0; 8,0) дней, тогда как в группе сравнения длительность пребывания составила 8,0 (7,0; 9,0) суток, что значимо длительнее ($p < 0,001$).

4.3 Осложнения после оперативного лечения пролапса тазовых органов у пациенток второго этапа диссертационного исследования

Пациентки второго этапа диссертационного исследования после оперативного лечения могли связаться с нами при появлении каких-либо жалоб и быть приглашенными на осмотр.

У 1 пациентки основной группы через 16 месяцев после оперативного лечения появились жалобы на дискомфорт во влагалище во время полового акта, дискомфорт полового партнера и ощущаемое чувство натирания, а также появление кровянисто-сукровичных выделений из половых путей после полового акта. После гинекологического осмотра была диагностирована эрозия слизистой оболочки влагалища (Рисунок 28) по передней стенке, назначено консервативное лечение с применением крема с эстриолом, которое было признано эффективным. Через 3 месяца после диагностирования данного имплант-ассоциированного осложнения симптомы исчезли, а при осмотре не было идентифицировано эрозированной слизистой влагалища. Таким образом, частота диагностирования ЭСОВ в основной группе составила 5,6%.



Рисунок 28 – Эрозия слизистой оболочки влагалища у пациентки основной группы второго этапа диссертационного исследования.

В группе сравнения частота диагностирования ЭСОВ составила 28,6% (12 человек). У 4 пациенток (9,5%) жалобы на гнойные выделения из половых путей и выраженную диспареунию появились через 2 месяца после оперативного лечения ПТО, у 2 женщин (4,8%) аналогичные жалобы появились через 6 месяцев после оперативного лечения, еще у 4 женщин (9,5%) жалобы на диспареунию и контактные кровянистые выделения после полового акта появились через 9 – 12 месяцев после оперативного лечения, а у остальных 2 пациенток (4,8%) вышеназванные жалобы появились спустя 12 – 14 месяцев после оперативного лечения ПТО. К 18 – 24 месяцам после оперативного лечения ПТО, таким образом, у 12 женщин группы сравнения из 42 (28,6%) на гинекологическом осмотре была диагностирована эрозия слизистой оболочки влагалища.

Назначенная консервативная терапия (применение крема с эстриолом) была эффективна у 2 женщин из 12, что составило 16,7%. Остальным 10 пациенткам было проведено, по показаниям, оперативное лечение, которое заключалось в иссечении участка полипропиленового сетчатого протеза и ушивании раны, а также 6 женщинам из 10 была произведена моно- или билатеральная сакроспинальная фиксация культи влагалища к остисто-сакральным связкам при диагностируемом постгистерэктомическом пролапсе.

Частота диагностирования эрозии слизистой оболочки влагалища составила 5,6% в основной группе в первые 2 года после проведенного оперативного лечения, тогда как в группе сравнения эта цифра была равна 28,6%, что значительно чаще ($p=0,048$) (Рисунок 29). Таким образом, доказана эффективность применения титанового сетчатого протеза «ТИТАНОВЫЙ ШЕЛК» в профилактике эрозии слизистой оболочки влагалища у пациенток высокого риска развития данного имплант-ассоциированного осложнения с пролапсом тазовых органов в сравнении с применением полипропиленового сетчатого протеза.

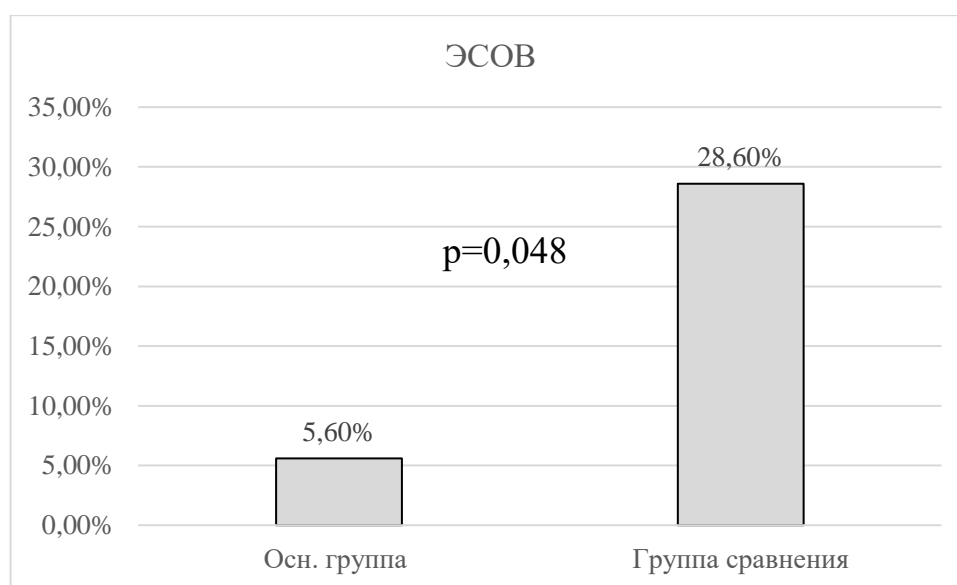


Рисунок 29 – Частота возникновения эрозии слизистой оболочки влагалища у пациенток второго этапа диссертационного исследования.

Остальные женщины без жалоб были приглашены на гинекологический осмотр в сроке 18 – 24 месяцев после оперативного лечения ПТО. Время, прошедшее после оперативного лечения пациенток основной группы перед явкой для осмотра, составило 720,0 (675,0; 720,0) дней, в группе сравнения этот показатель был равен 720,0 (630,0; 720,0) дней, $p=0,20$, значимых различий по времени контрольного осмотра с целью диагностики послеоперационных осложнений между группами выявлено не было.

Постгистерэктомический пролапс был диагностирован у 2 женщин (11,1%) основной группы, как и у 6 женщин группы сравнения (14,3%), значимых различий между группами не выявлено ($p=0,46$). Высокая частота рецидивирования для данной методики операции обусловлена высокой распространенностью у этих пациенток соматических заболеваний (гипертоническая болезнь, сахарный диабет), снижающих скорость репарации тканей вследствие сниженной микроциркуляции, что приводит к ретракции, деформации сетчатого протеза, а следовательно, к функциональной его неполноценности и рецидиву заболевания [9].

Эффективность оперативного лечения переднеапикального пролапса у женщин второго этапа диссертационного исследования в основной группе составила 88,9% (только 1 пациентка с ЭСОВ и 1 пациентка с постгистерэктомическим пролапсом), а в группе сравнения эффективность оперативного лечения составила 71,4% (6 пациенток с ЭСОВ в сочетании с постгистерэктомическим пролапсом, 6 женщин с ЭСОВ), значимых различий по этому показателю среди групп исследования выявлено не было ($p=0,147$) (Рисунок 30).

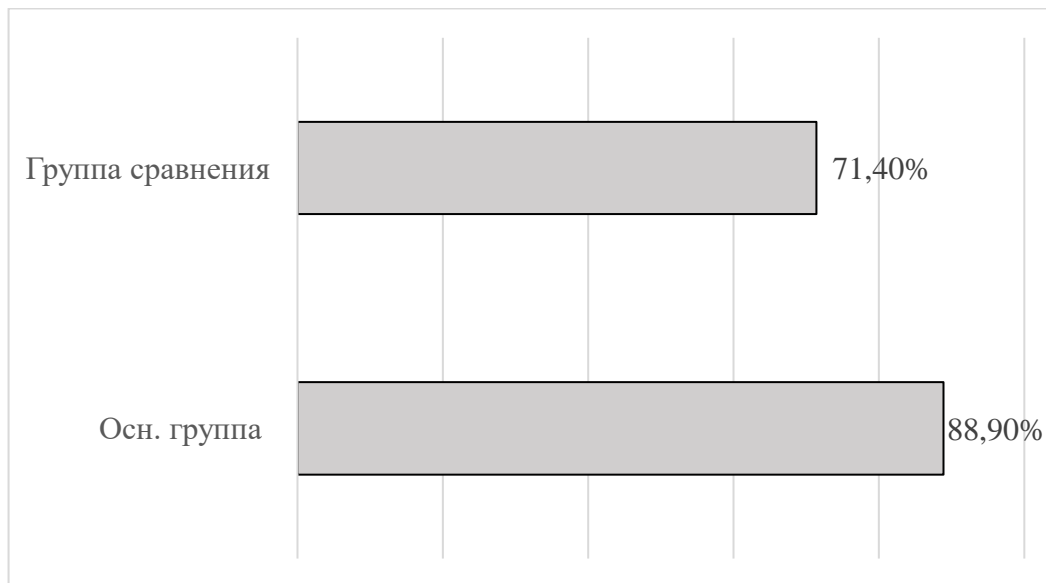


Рисунок 30 – Эффективность оперативного лечения женщин второго этапа диссертационного исследования.

Во время явки пациенток для контрольного гинекологического осмотра на предмет диагностики послеоперационных осложнений пролапса тазовых органов женщинам было предложено пройти тестирование с целью оценки качества лечения (валидированные опросники EQ-5D о качестве жизни и PISQ-12 о симптомах ПТО и качестве сексуальной жизни).

Количество баллов, полученных женщинами основной группы при ответе на сборник вопросов PIS-Q-12, составило 22,0 (18,0; 28,0) балла из 48 возможных, тогда как у женщин, включенных в группу сравнения, результат составил 20,0 (19,0; 28,0) баллов, $p=0,87$.

При анализе ответов на валидный опросник EQ-5D о текущем качестве жизни были получены следующие результаты. В основной группе количество баллов составило 5,0 (5,0; 6,0) баллов из 15 возможных, в группе сравнения – 5,0 (5,0; 6,0), $p=0,81$, что свидетельствует о высоком качестве жизни в обеих группах второго этапа диссертационного исследования после лапароскопической сакрокольпопексии.

В валидном опроснике EQ-5D также была представлена визуальная шкала для оценки текущего состояния здоровья. Результат этого показателя у пациенток

основной группы составил 70,0 (70,0; 80,0) баллов, у пациенток группы сравнения – 70,0 (70,0; 70,0) баллов, $p=0,35$, что свидетельствует о достаточно высоком субъективном ощущении об уровне своего здоровья пациентками второго этапа диссертационного исследования. Повышение качества сексуальной жизни и субъективно ощущаемый высокий уровень здоровья пациентками второго этапа диссертационного исследования свидетельствуют о должной эффективности проведенного оперативного лечения пролапса тазовых органов, которая не имеет различий между группами пациенток в зависимости от вида применяемого сетчатого протеза при лапароскопической сакрокольпопексии.

Таким образом, применение сетчатых материалов в хирургии передне-апикального пролапса с промонтофиксацией культи влагалища является высокоэффективным методом лечения заболевания. Использование титанового сетчатого протеза «ТИТАНОВЫЙ ШЕЛК» в сравнении с полипропиленовым сетчатым протезом эффективно с позиции снижения распространенности эрозии слизистой оболочки влагалища после реконструктивных операций по поводу пролапса тазовых органов в связи со сниженным иммуновоспалительным потенциалом ответа организма на трансплантат.

4.4 Алгоритм профилактики и лечения эрозии слизистой оболочки влагалища после реконструктивных операций при пролапсе тазовых органов

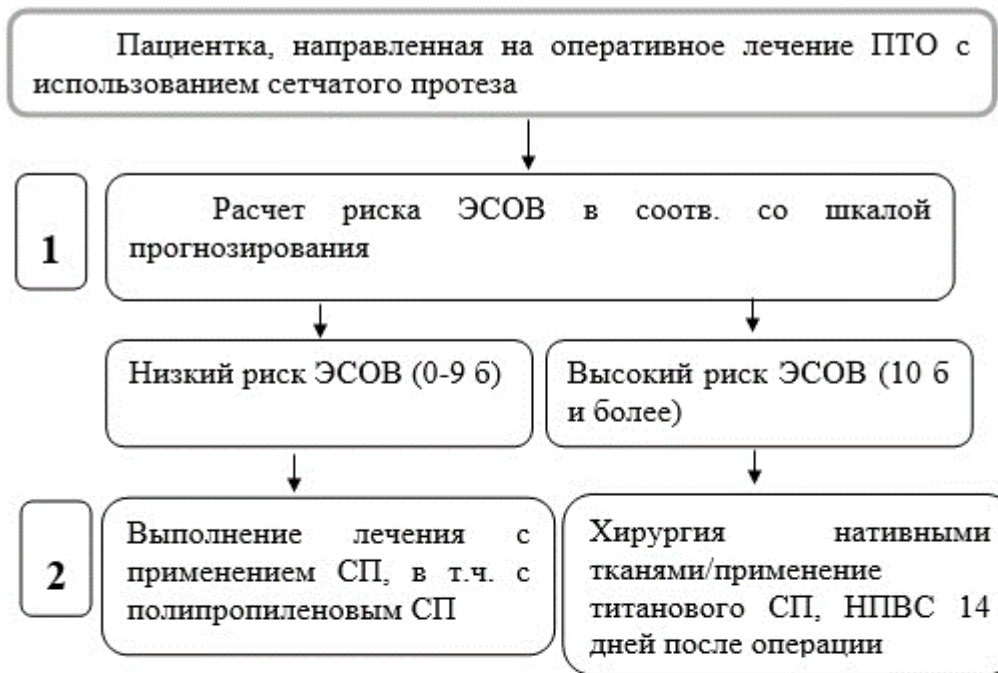
По итогам первого и второго этапов диссертационного исследования был сформирован алгоритм профилактики и лечения ЭСОВ. Этот алгоритм применим для всех пациенток перед планированием оперативного лечения переднеапикального пролапса тазовых органов.

При выборе сетчатой хирургии лечащим врачом целесообразен расчет рисков в соответствии со шкалой прогнозирования риска развития эрозии стенки влагалища после проведения операции при пролапсе тазовых органов с использованием полипропиленового сетчатого протеза. При определении риска развития как

низкого (0 – 9 баллов) может быть применен любой сетчатый протез, наиболее предпочтительный для самого хирурга, в том числе полипропиленовый СП. При расчете рисков ЭСОВ как высоких (от 10 баллов и выше) рекомендуется отказаться от использования полипропиленовых сетчатых имплантов и применить либо бессетчатую хирургию, а при большом риске рецидивов (семейный анамнез ПТО, постгистерэктомический пролапс, согласно российским клиническим рекомендациям «Выпадение женских половых органов» от 2021 г.) рекомендуется применять титановый сетчатый протез «ТИТАНОВЫЙ ШЕЛК» для снижения количества рецидивирования заболевания.

Разработанный алгоритм лечения ЭСОВ предполагает при диагностике данного ИАО сначала прибегнуть к консервативной терапии у женщин с величиной дефекта слизистой оболочки влагалища менее 2 сантиметров – назначение местного препарата с эстриолом в течение 3 месяцев при отсутствии значимого клинического улучшения или в сочетании ЭСОВ с рецидивом ПТО, а также при величине дефекта слизистой более 2 сантиметров воспользоваться оперативным лечением.

При наличии ЭСОВ, не поддающейся консервативной терапии, иссечь участок сетчатого протеза, восстановить анатомию тканей. При наличии рецидива ПТО с вышеуказанным ИАО выполнить сакроспинальную фиксацию в сочетании с иссечением видимой части полипропиленового СП, передней, задней кольпоперинеоррафией, леваторопластикой. Алгоритм профилактики и лечения эрозии слизистой оболочки влагалища после реконструктивных операций при пролапсе тазовых органов представлен на рисунке 31.



Лечение эрозии слизистой оболочки влагалища

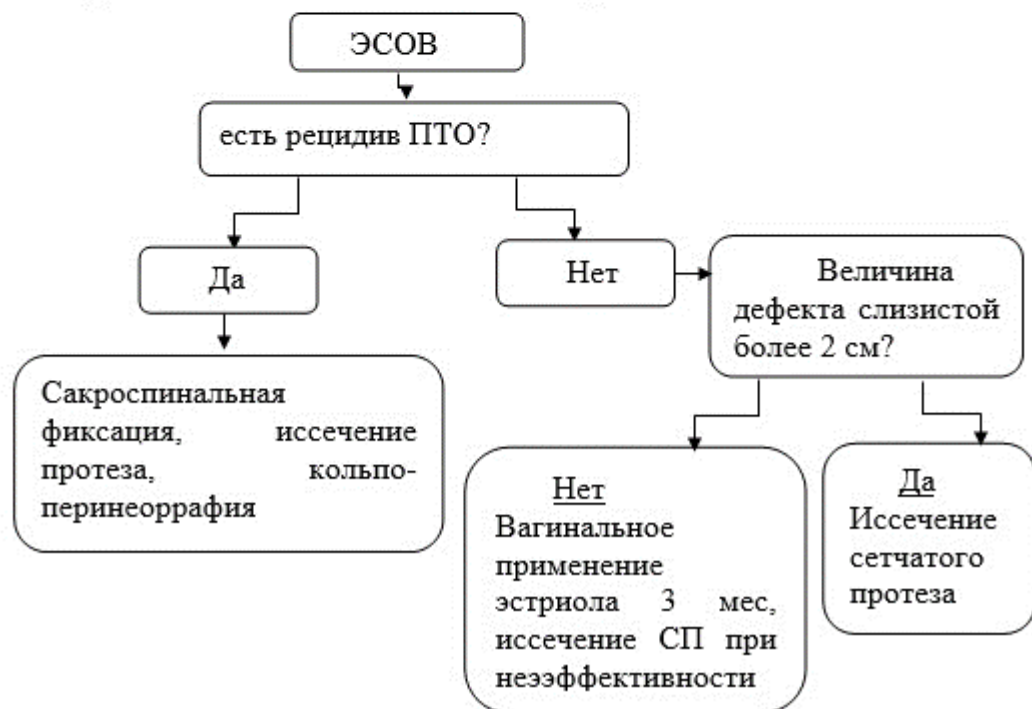


Рисунок 31 – Алгоритм профилактики и лечения эрозии слизистой оболочки влагалища после реконструктивных операций при пролапсе тазовых органов.

Комплексная антимикробная терапия показана всем пациенткам с эрозией слизистой оболочки влагалища перед планированием оперативного лечения, а также при наличии жалоб на зуд, жжение во влагалище, патологические выделения из половых путей в соответствии с клиническими рекомендациями «Клинические

рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин», Москва, 2019 г.

Этот алгоритм позволит пациенткам с пролапсом тазовых органов снизить частоту эрозии слизистой оболочки влагалища после реконструктивных операций на тазовом дне с применением полипропиленового сетчатого протеза. Кроме того, дифференцированный подход к выбору метода лечения данного осложнения у пациентов поможет подобрать наиболее эффективную методику для каждого конкретного случая и повысить качество жизни женщин с данной патологией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первый этап диссертационного исследования был спланирован с целью анализа послеоперационных осложнений у пациенток после перенесенного хирургического лечения переднеапикального пролапса тазовых органов с применением сетчатых эндопротезов и после нативной хирургии.

В данный этап вошли 272 пациентки, поступившие на плановое оперативное лечение ПТО с применением полипропиленовых СП на базе отделения гинекологии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова и отделения гинекологии Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, отделения гинекологии ГБУЗ РБ Городской клинической больницы №18 города Уфы, отделения гинекологии ГБУЗ РБ Городской клинической больницы №8 города Уфы.

Оперативное лечение женщин было проведено с 2010 по 2020 год методом лапароскопической сакрокольпопексии (промонтофиксации) или выполнением трансвагинальной моно/билатеральной сакроспинальной фиксации (ССФ) с применением полипропиленового СП.

По данным осмотра пациенток, которые имели жалобы и были не удовлетворены хирургическим лечением ПТО, была набрана подгруппа пациенток с отдаленными послеоперационными осложнениями (эрозия слизистой оболочки влагалища). Этой подгруппе пациенток (32 человека – 1А подгруппа) проведены обследование, консервативное и оперативное лечение в соответствии с Приказом Минздрава России от 20.10.2020 №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология»».

Пациентки после проведенных лапароскопической сакрокольпопексии и сакроспинальной фиксации с применением СП, но без ЭСОВ, проспективно были включены в 1Б подгруппу (120 женщин).

Для оценки эффективности бессетчатой хирургии как альтернативы лечения женщин для профилактики осложнений была набрана 2 группа, в которую вошли 120 женщин после реконструкции мышц тазового дна нативными тканями.

В подгруппе 1А у всех пациенток была диагностирована ЭСОВ, что проспективно позволило их определить в эту подгруппу. Симптомами данного осложнения стали гнойевидные или кровянистые выделения из половых путей (у 22 из 32 женщин, что составило 68,8%), боль в промежности (у 10 женщин из 32 (31,2%)), чувство дискомфорта, боль во время полового акта (у 8 женщин (25,0%)), жалобы полового партнера на дискомфорт во время полового акта (6 женщин – 18,7%). Дефект на передней стенке влагалища обнаружен у 22 женщин (68,7%), на задней стенке – у 10 женщин (31,3%). Эрозия слизистой оболочки влагалища была диагностирована в среднем через 322,0 (91,5; 553,5) дня после оперативного лечения ПТО.

При вагинальном осмотре с помощью гинекологического зеркала было обнаружено наличие обнаженного сетчатого протеза в стенке влагалища, нередко с зоной воспалительного инфильтрата вокруг. Первые симптомы ЭСОВ (гнойевидные и кровянистые выделения из половых путей, дискомфорт во время полового акта) имели место в среднем через 120,0 (30,0; 365,0) дней, что значительно раньше, чем срок выставления диагноза эрозии слизистой оболочки влагалища. Таким образом, лучшее осведомление пациенток о возможных осложнениях хирургического лечения ПТО или динамическое наблюдение врача акушера-гинеколога могло привести к более раннему сроку постановки диагноза.

Также необходимо отметить, что у 24/32 (75,0%) пациенток с ЭСОВ был диагностирован рецидив пролапса тазовых органов (см. рисунок 4). А в подгруппе 1Б без ЭСОВ рецидив ПТО был выставлен 66 женщинам (9,3%), что значительно меньше, чем у пациенток подгруппы 1А ($p < 0,001$).

Все пациентки с ЭСОВ (подгруппа 1А) на первом этапе получили консервативное лечение с местным вагинальным применением крема, содержащего эстриол. Значимое улучшение имели 2 пациентки из 32 (6,2%) с величиной дефекта менее 2 сантиметров, у 30 женщин было проведено иссечение видимой части полипропиленового СП и проведение сакроспинальной фиксации без применения СП при рецидиве ПТО у 24 женщин 1А подгруппы.

Оценка соматического анамнеза у женщин первого этапа диссертационного исследования выявила, что пациентки из группы с диагностированной ЭСОВ (1А подгруппа) имеют более молодой возраст и чаще страдают гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа, чем пациентки подгруппы без имплант-ассоциированных осложнений (1Б подгруппа) и женщины группы применения бессетчатой хирургии (2 группа).

Анализ акушерского анамнеза женщин первого этапа диссертационного исследования выявил, что возраст последних родов через естественные родовые пути был значимо выше у пациенток группы с ЭСОВ (1А подгруппа), чем у пациенток без данного осложнения (1Б подгруппа), так и в сравнении с пациентками 2 группы. В 1А подгруппе также выявлена большая доля женщин с эпизиотомией, родовыми травмами промежности 3 степени. Таким образом, у женщин подгруппы 1А значимо чаще зарегистрированы травматичные вагинальные роды в возрасте более 35 лет, чем у пациенток без имплант-ассоциированного осложнения.

Анализ анамнеза заболевания у женщин первого этапа диссертационного исследования выявил, что длительность ПТО (время от появления первых симптомов ПТО: ощущение инородного тела во влагалище, на промежности; тянущие боли внизу живота; диспареуния) в подгруппе 1А составила 5,0 (3,0; 6,5) лет, в подгруппе 1Б – 5,0 (3,0; 7,0) лет, во 2 группе – 6,0 (3,5; 7,0) лет.

Полное выпадение матки и влагалища стало показанием для оперативного лечения ПТО у 9 женщин 1А подгруппы, что составило 28,1%, а также у 29 женщин 1Б подгруппы (24,2%) и у 27 женщин 2 группы (22,5%). По данным анализа, эта форма выпадения половых органов встречалась значимо чаще у пациенток 2 группы ($p=0,012$).

Оперативное лечение ПТО в 1А подгруппе было произведено 322,0 (91,5; 553,5) дня назад, тогда как в подгруппе 1Б – 1313,3(732,0; 1464,0) дней и во 2 группе 1464,0 (732,0; 1830,0) дня назад (время явки на осмотр). По этому показателю в подгруппе 1А сроки включения в диссертационное исследование оказались

значимо меньше ($p < 0,001$), чем у женщин 1Б подгруппы и 2 группы, что связано со сроками постановки диагноза эрозии слизистой оболочки влагалища.

Рецидив пролапса тазовых органов был выставлен пациенткам диссертационного исследования при наличии при осмотре выпадения половых органов, соответствующих международной классификации POP-Q II стадии и более. Данное осложнение было диагностировано у 24 женщин 1А подгруппы (75,0%), у 6 женщин 1Б подгруппы (5,0%) и у 58 женщин 2 группы (48,3%). Обращают на себя внимание высокий процент рецидивов ПТО после бессетчатой хирургии (2-я группа) и у женщин с ЭСОВ (1А подгруппа), что значительно снижает удовлетворенность пациенток оперативным лечением в связи с необходимостью повторных операций. Следовательно, наиболее эффективными методиками для коррекции переднеапикального пролапса у женщин перименопаузы можно назвать сакроспинальную фиксацию и сакрокольпопексию с использованием полипропиленового сетчатого протеза.

Результаты, полученные с помощью валидированных опросников, свидетельствуют о более низком качестве жизни у пациенток в 1А подгруппе, чем у женщин 1Б подгруппы и 2 группы, что связано с наличием эрозии слизистой оболочки влагалища, негативно влияющей на сексуальную жизнь женщины и ее самочувствие. А также обращает на себя внимание тот факт, что в группе пациенток после бессетчатой хирургии ПТО (2 группа) результат опросников оказался значимо хуже, чем у пациенток после хирургии ПТО с использованием полипропиленовых сетчатых протезов (1Б подгруппа), что связано с худшими отдаленными результатами хирургического лечения в этой группе пациенток.

Данные, полученные о методе оперативного лечения ПТО у женщин первого этапа исследования, свидетельствуют о значимой большей частоте проведенной ССФ у пациенток 1А подгруппы в сравнении с 1Б подгруппой без ИАО ($p = 0,014$). Для статистической оценки роли факторов в развитии эрозии слизистой оболочки влагалища после применения сетчатого эндопротеза была выполнена бинарная логистическая регрессия с выполнением ROC-анализа. В качестве зависимой переменной выступило наличие эрозии стенки влагалища после реконструктивной

хирургии тазового дна с применением сетчатого эндопротеза, а в качестве предикторной переменной – выполнение хирургической коррекции ПТО методом трансвагинальной билатеральной сакроспинальной фиксации, лапароскопической сакрокольпопексии и лечение пациенток в состоянии пременопаузы.

Таким образом, анализ полученных данных у женщин с ЭСОВ показал, что хирургическое лечение пациенток с пролапсом тазовых органов, находящихся в пременопаузе ($AUC\ 0,696$, $p < 0,001$, 95% , 95% ДИ: $0,597-0,796$), и с помощью метода билатеральной сакроспинальной фиксации ($AUC\ 0,630$, $p = 0,014$, 95% , 95% ДИ: $0,538-0,723$) значительно увеличивает риски данного осложнения.

Увеличение количества послеоперационных осложнений после применения полипропиленового сетчатого протеза у женщин, кому была выполнена трансвагинальная сакроспинальная фиксация, связано с несколькими факторами.

В первую очередь, возможно выполнение сакроспинальной фиксации менее опытными тазовыми хирургами. В этом случае не исключена неправильная установка сетчатого протеза, в связи с чем происходят ретракция сетчатого протеза, эрозия слизистой оболочки влагалища, постгистерэктомический пролапс. Во вторую очередь, наличие слепых проходов иглы при трансвагинальном доступе может приводить к повреждениям тазовых нервов, ухудшая хирургические исходы и приводя к тазовой боли и диспареунии. К этому выводу также пришли исследователи R.D. Moore и соавторы [123], которые в своей статье описали, что устранение слепых проходов иглы на основе троакара снижает риск кровотечения, боли и деформации сетчатого протеза.

Для оценки эффективности хирургического лечения ПТО после применения полипропиленовых сетчатых протезов (1Б подгруппа) в зависимости от методики проведения операции была рассчитана корреляционная взаимосвязь между данными валидированных опросников, послеоперационными исходами и методикой операции. Была обнаружена сильная корреляционная взаимосвязь между наличием ССФ и количеством набранных баллов опросника о качестве жизни EQ-5D ($r_s = 0,40$, $p < 0,001$). Обнаружена обратная связь между наличием в анамнезе оперативного лечения ПТО с помощью ССФ с применением

полипропиленового сетчатого протеза с набранными баллами при анализе шкалы для оценки текущего состояния здоровья ($r_s=-0,33$, $p<0,001$), и баллами, полученными при анализе валидированного опросника PIS-Q-12 о качестве сексуальной жизни ($r_s=-0,437$, $p<0,001$). Рецидив заболевания также имел положительную корреляционную взаимосвязь с наличием ССФ ($r_s=0,288$, $p<0,001$). Эти данные свидетельствуют о худших отдаленных результатах хирургического лечения ПТО у пациенток после би/моноклатеральной сакроспинальной фиксации с использованием полипропиленового сетчатого протеза в сравнении с женщинами после лапароскопической сакрокольпопексии.

Результаты общего анализа крови и коагулограммы у женщин, включенных в первый этап диссертационного исследования, значимых различий между группами не продемонстрировали. Анализ биохимических показателей венозной крови выявил, что в подгруппе 1А наблюдались значимо более высокие значения общего холестерина, ЛПНП, ТГ, чем у пациенток 1Б подгруппы и 2 группы. Далее, в соответствии с полученными результатами, был проведен анализ о количестве пациенток с превышением показателей липидограммы от нормы. Превышение уровня общего холестерина выше нормы было выявлено у 16 женщин 1А подгруппы (50,0%), тогда как оно имело место только у 36 женщин 1Б подгруппы (30,0%) и у 26 женщин 2 группы (21,7%). Превышение уровня ЛПНП от нормы имели 14 женщин 1А подгруппы (43,8%), 28 женщин 1Б подгруппы (23,3%), 30 женщин 2 группы (25,0%). Уровень ТГ превышает нормативные показатели у 10 женщин (31,2%) 1А подгруппы, у 18 женщин 1Б подгруппы (15,0%), у 20 пациенток 2 группы (16,7%).

С целью понимания иммунологических аспектов возникновения ЭСОВ нами был проанализированы показатели активности острой фазы воспаления, такие как уровень СРБ и СОЭ.

Уровень СОЭ по Вестергрену у пациенток 1А подгруппы на 7-й день после оперативного лечения принял значения 15,5 (12,0; 18,0) мм/ч, тогда как у женщин 1Б подгруппы – 12,0 (10,0; 13,0) мм/ч, 2 группы – 10,0 (9,0; 12,5) мм/ч (данные представлены на рисунке 9). Значение СОЭ на 7-й день после оперативного

лечения ПТО у женщин 1А подгруппы оказалось значимо выше, чем у женщин 1Б подгруппы ($p < 0,001$) и у женщин 2 группы ($p < 0,001$). А самые низкие значения СОЭ на 7-й день после операции были зарегистрированы у женщин 2 группы без применения сетчатых протезов ($p < 0,001$) по сравнению с 1А и 1Б подгруппой, что обусловлено меньшей травматизацией тканей.

Уровень СРБ у пациенток 1А подгруппы составил 14,0 (12,2; 16,4) мг/л, тогда как у пациенток 1Б подгруппы этот показатель составил 11,1 (9,9; 12,0) мг/л, у пациенток 2 группы – 8,7 (7,9; 9,9) мг/л (см. рисунок 10). Этот показатель имел значимо более высокие значения у пациенток с позднее диагностируемой ЭСОВ (подгруппа 1А), чем у пациенток 1Б подгруппы без ИАО ($p < 0,001$) и у пациенток после бессетчатой хирургии (2 группа – $p < 0,001$).

Повышение показателей, свидетельствующих об интенсивности острой фазы воспаления, у пациенток с последующим развитием ЭСОВ (1А подгруппа) свидетельствует о повышенной травматизации тканей, более выраженной воспалительной реакции на полипропиленовый сетчатый протез.

У 20 женщин 1А подгруппы, у 20 женщин 1Б подгруппы, 20 женщин 2 группы (выбраны методом простой рандомизации) была проанализирована экспрессия гена провоспалительного цитокина TNF- α в клетках, дифференцированных в макрофаги, M1-подобные и M2-подобные клетки, и недифференцированных моноцитов в присутствии материала сетчатого протеза.

Результаты культурального исследования моноцитов крови пациенток первого этапа диссертационного исследования показали, что у пациенток с установленным полипропиленовым сетчатым протезом относительный уровень экспрессии гена TNF- α моноцитов, а также макрофагов значительно ниже, чем у пациенток без применения эндопротеза. Эти данные свидетельствуют об «истощении» провоспалительной популяции макрофагов (M1), их недостаточной функции вследствие длительной стимуляции у пациенток с установленным полипропиленовым сетчатым протезом. Такая реакция обусловлена активацией провоспалительных макрофагов M1 по причине деградации тканей полипропиленового сетчатого протеза. В течение длительного времени происходит

истощение популяции макрофагов M1 у пациенток с установленным полипропиленовым сетчатым протезом, что доказывают полученные данные.

Подтверждением этой гипотезы служат ряд исследований [71, 75, 76], в которых продемонстрировано постоянное накопление макрофагов в результате усиления деградации полипропилена. Таким образом, доказан некий выраженный провоспалительный потенциал у пациентов с деградацией полипропиленового сетчатого протеза. Авторы исследований приходят к выводу, что центральные клетки хронической воспалительной реакции, пролиферация макрофагов и их фенотипов (M1 и M2) и Т-лимфоцитов, вероятно, стимулируются деградацией СП, что и подтверждается нашими данными. По всей вероятности, хроническое увеличение воспалительной активности приводит к феномену «истощения» макрофагов, когда провоспалительная их стимуляция уже не приводит к должному повышению синтеза цитокинов, а создание противовоспалительной среды – к эффективному снижению.

В связи с этим интересно исследование R. Liang и соавторов [53], в котором *in vivo* было показано, что как при нормогликемических, так и при созданных диабетических состояниях полипропиленовый СП при сакрокольпопексии крысам вызывал длительную воспалительную реакцию во влагалище с повышением уровня провоспалительных хемокинов MCP-1 и MIP-1 α по сравнению с тканями животных, оперированных без применения СП. Основные различия между нормо- и гипергликемическими состояниями были обнаружены на более поздней стадии (42 дня после операции), включая усиление воспаления с более крупной гранулемой инородного тела и большим количеством гигантских клеток на границе раздела сетка – ткань, увеличение доли макрофагов в популяции иммунных клеток и более высокий уровень провоспалительного хемокина IP-10 у группы с сахарным диабетом. Но в настоящем исследовании не подтверждена взаимосвязь гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа с относительной экспрессией гена TNF- α .

Увеличение относительного уровня экспрессии гена TNF- α в подгруппе пациенток с эрозией слизистой оболочки влагалища по сравнению с пациентками

с установленным полипропиленовым сетчатым протезом без имплант-ассоциированных осложнений свидетельствует об увеличении реактивности системного иммунитета на полипропиленовый сетчатый протез. У этих пациенток более выражен провоспалительный потенциал макрофагов М1, что связано с рядом причин. У женщин с диагностированной ЭСОВ экспрессия гена провоспалительного цитокина TNF- α более чем в 3 раза превышает таковую у женщин без ИАО, что обусловлено активностью их иммунной системы вследствие наличия очага хронического воспаления, каким является эрозия слизистой оболочки влагалища.

Для создания способа прогнозирования степени риска развития эрозии слизистой оболочки влагалища у женщин в пери- и постменопаузе после оперативного лечения переднеапикального пролапса тазовых органов с применением полипропиленового сетчатого протеза были проанализированы все значимые различия между подгруппой с ЭСОВ (1А подгруппа) и подгруппой женщин после сетчатой хирургии ПТО без осложнений (1Б подгруппа). Для сравнения были взяты показатели, которые можно оценить на этапе планирования оперативного лечения ПТО для создания первичной профилактики ЭСОВ.

Среди показателей соматического анамнеза для статистического анализа с бинарными значениями были взяты: наличие гипертонической болезни, сахарного диабета 2 типа. Среди показателей акушерско-гинекологического анамнеза были проанализированы: состояние пременопаузы, наличие в анамнеза эпизиотомии, разрывов промежности 3 степени и более в анамнезе, семейный анамнез пролапса тазовых органов, а также наличие родов через естественные родовые пути в возрасте старше 35 лет. Среди лабораторных показателей в статистический анализ были включены: превышение уровня общего холестерина более 5,1 ммоль/л, превышение уровня ЛПНП выше 3,1 ммоль/л, а также превышение уровня ТГ более 2,1 ммоль/л. Приоритетным статистическим показателем для демонстрации связи показателей с риском возникновения эрозии слизистой оболочки влагалища является отношение шансов в связи с величиной выборки.

Таким образом, статистический анализ факторов, влияющих на развитие эрозии слизистой оболочки влагалища у пациенток с оперативной коррекцией ПТО с применением полипропиленового сетчатого протеза, позволяет спрогнозировать группу высокого риска развития данной патологии. В группу высокого риска развития данного имплант-ассоциированного осложнения можно отнести женщин с травматичными поздними вагинальными родами, быстро прогрессирующим генитальным пролапсом, не вступивших еще в менопаузу и имеющих ряд коморбидных заболеваний (гипертоническая болезнь и сахарный диабет 2 типа). Таким образом, наличие у этих пациенток относительно нормальной эстрогенной насыщенности органов и тканей малого таза приводит к большей интенсивности микроциркуляции по сравнению с пациентками в постклимактерии, и, вероятно, наличие возможностей для реализации иммунного ответа на трансплантат.

На основании результатов бинарной логистической регрессии было выполнено построение шкалы прогнозирования эрозии вагинальной стенки после проведения операции при пролапсе тазовых органов с использованием полипропиленового сетчатого протеза по оценочной шкале с использованием балльного эквивалента, который соответствовал отношению шансов по риску данного осложнения.

При планировании оперативного лечения пролапса тазовых органов с применением полипропиленового сетчатого протеза возможно оценить точный индивидуальный риск эрозии стенки влагалища в соответствии с предлагаемым способом. Повышение риска развития данного осложнения в послеоперационном периоде наблюдается у пациенток с гипертонической болезнью, сахарным диабетом 2 типа, в состоянии пременопаузы, с травмой промежности 3 степени и более в родах, наличии в анамнезе эпизиотомии, вагинальных родов в возрасте более 35 лет, при наличии семейного анамнеза тазового пролапса, а также при увеличении общего холестерина в периферической венозной крови более 5,1 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности – более 3,1 ммоль/л, триглицеридов – более 2,1 ммоль/л.

В соответствии с разработанной шкалой прогнозирования ЭСОВ были набраны пациентки высокого риска развития (10 баллов и более) на второй этап диссертационного исследования.

Второй этап диссертационного исследования был спланирован и проведен с целью оценки эффективности использования титановых сетчатых протезов в профилактике эрозии слизистой оболочки влагалища после реконструктивных операций при пролапсе тазовых органов у пациенток высокого риска.

Все пациентки данного этапа в зависимости от выбранного сетчатого протеза, использованного при лапароскопической сакрокольпопексии, были разделены на 2 подгруппы. Во 2А подгруппу были включены 18 пациенток с применением титанового СП «ТИТАНОВЫЙ ШЕЛК», 2Б подгруппа – 42 женщины с применением полипропиленового СП.

Наилучшую эффективность в лечении пролапса тазовых органов у женщин пери- и постменопаузы на первом этапе диссертационного исследования показала лапароскопическая сакрокольпопексия с использованием сетчатого протеза как по данным валидных опросников, так и по объективным показателям. Поэтому эта методика была применена у всех женщин второго этапа диссертационного исследования. В основной группе при проведении лапароскопической сакрокольпопексии был использован титановый сетчатый протез «ТИТАНОВЫЙ ШЕЛК», а в группе сравнения – цельносвязанный сетчатый макропористый полипропиленовый сетчатый эндопротез.

В основной группе пациенток, согласно шкале прогнозирования риска развития эрозии стенки влагалища после проведения операции при пролапсе тазовых органов с использованием полипропиленового сетчатого протеза, количество полученных баллов составило 13,0 (12,0; 15,0) баллов. Все пациентки имели их количество более 10 и были отнесены к высокому риску развития ЭСОВ. В группе сравнения количество баллов составило 13,0 (12,0; 14,0) баллов, что не имело значимых различий между группами второго этапа диссертационного этапа ($p=0,74$). Все пациентки в этой группе имели их количество также более 10, что

соответствовало высокой степени риска развития ЭСОВ при установке полипропиленового сетчатого протеза.

У всех пациенток, вошедших во второй этап диссертационного исследования, по предикторам возникновения ЭСОВ значимых различий между группами выявлено не было.

Методика операции у всех пациенток заключалась в проведении лапароскопической сакрокольпопексии, которая была выполнена в два этапа. На первом этапе производилась трансвагинальная экстирпация матки, дистальный конец сетчатого протеза фиксировали к задней стенке культи влагалища, вводили в малый таз. Далее выполняли переднюю, заднюю кольпоперинеоррафию, леваторопластику. Второй этап – лапароскопический: фиксировали проксимальный конец сетчатого протеза к надкостнице мыса крестца в области I и II крестцовых позвонков, выполняли перитонизацию сетчатого протеза.

По данным протокола операции, серьезных осложнений во время вмешательства не возникло ни у одной пациентки второго этапа диссертационного исследования.

Более выраженный болевой синдром в послеоперационном периоде в группе сравнения и значимо более высокие значения С-реактивного белка на 7-е сутки послеоперационного периода свидетельствуют о значительном повышении воспалительной реакции на полипропиленовый сетчатый протез, в сравнении с титановым. Титановый сетчатый протез клинически не вызывает столь выраженной иммуновоспалительной реакции организма на трансплантат, а макропористость структуры способствует более активной интеграции собственных тканей пациента в сравнении с полипропиленовым сетчатым протезом, что подтверждается более низкими значениями белков острой фазы воспаления в крови.

Более благоприятное течение послеоперационного периода в основной группе пациенток по сравнению с группой сравнения подтверждается также менее длительным пребыванием в стационаре пациенток с применением титанового сетчатого протеза. Так, в основной группе количество койко-дней в стационаре

составило 6,0 (5,0; 8,0) дней, тогда как в группе сравнения длительность пребывания составила 8,0 (7,0; 9,0) суток, что значимо длительнее ($p < 0,001$).

Пациентки второго этапа диссертационного исследования после оперативного лечения могли связаться с нами при появлении каких-либо жалоб и быть приглашены на осмотр.

У 1 пациентки основной группы через 16 месяцев после оперативного лечения появились жалобы на дискомфорт во влагалище во время полового акта, дискомфорт полового партнера и ощущаемое чувство натирания, а также появление кровянисто-сукровичных выделений из половых путей после полового акта. После гинекологического осмотра была диагностирована эрозия слизистой оболочки влагалища по передней стенке, назначено консервативное лечение с применением крема с эстриолом, которое было признано эффективным. Через 3 месяца после диагностирования данного имплант-ассоциированного осложнения симптомы исчезли, а при осмотре не было идентифицировано эрозированной слизистой влагалища. Таким образом, частота диагностирования ЭСОВ в основной группе составила 5,6%.

В группе сравнения частота диагностирования ЭСОВ составила 28,6% (12 человек). У 4 пациенток (9,5%) жалобы на гнойные выделения из половых путей и выраженную диспареунию появились через 2 месяца после оперативного лечения ПТО, у 2 женщин (4,8%) аналогичные жалобы появились через 6 месяцев после оперативного лечения, еще у 4 женщин (9,5%) жалобы на диспареунию и контактные кровянистые выделения после полового акта появились через 9–12 месяцев после оперативного лечения, а у остальных 2 пациенток (4,8%) вышеназванные жалобы появились спустя 12–14 месяцев после оперативного лечения ПТО. К 18–24 месяцам после оперативного лечения ПТО, таким образом, у 12 женщин группы сравнения из 42 (28,6%) на гинекологическом осмотре была диагностирована эрозия слизистой оболочки влагалища.

Назначенная консервативная терапия (применение крема с эстриолом) была эффективна у 2 женщин из 12, что составило 16,7%. Остальным 10 пациенткам было проведено по показаниям оперативное лечение, которое заключалось в

иссечении участка полипропиленового сетчатого протеза и ушивании раны, а также 6 женщинам из 10 была произведена моно- или билатеральная сакроспинальная фиксация культи влагалища к остисто-сакральным связкам при диагностируемом постгистерэктомическом пролапсе.

Частота диагностирования эрозии слизистой оболочки влагалища составила 5,6% в основной группе в первые 2 года после проведенного оперативного лечения, тогда как в группе сравнения эта цифра была равна 28,6%, что значимо чаще ($p=0,05$). Таким образом, доказана эффективность применения титанового сетчатого протеза «ТИТАНОВЫЙ ШЕЛК» в профилактике эрозии слизистой оболочки влагалища у пациенток высокого риска развития данного имплант-ассоциированного осложнения с пролапсом тазовых органов в сравнении с применением полипропиленового сетчатого протеза.

Остальные женщины без жалоб были приглашены на гинекологический осмотр в срок 18–24 месяцев после оперативного лечения ПТО. Время, прошедшее после оперативного лечения пациенток основной группы перед явкой для осмотра, составило 720,0 (675,0; 720,0) дней, в группе сравнения этот показатель был равен 720,0 (630,0; 720,0) дней, $p=0,20$, значимых различий по времени контрольного осмотра с целью диагностики послеоперационных осложнений между группами выявлено не было.

Эффективность оперативного лечения переднеапикального пролапса у женщин второго этапа диссертационного исследования в основной группе составила 88,9% (только 1 пациентка с ЭСОВ и 1 пациентка с постгистерэктомическим пролапсом), а в группе сравнения – 71,4%, значимых различий по этому показателю среди групп исследования выявлено не было ($p=0,147$).

При анализе ответов на валидный опросник EQ-5D о текущем качестве жизни были получены следующие результаты. В основной группе количество баллов составило 5,0 (5,0; 6,0) баллов из 15 возможных, в группе сравнения – 5,0 (5,0; 6,0), $p=0,81$, что свидетельствует о высоком качестве жизни в обеих группах второго

этапа диссертационного исследования после лапароскопической сакрокольпопексии.

В валидном опроснике EQ-5D также была представлена визуальная шкала для оценки текущего состояния здоровья. Результат этого показателя у пациенток основной группы составил 70,0 (70,0; 80,0) баллов, у пациенток группы сравнения – 70,0 (70,0; 70,0) баллов, $p=0,35$, что свидетельствует о достаточно высоком субъективном ощущении об уровне своего здоровья пациентками второго этапа диссертационного исследования. Повышение качества сексуальной жизни и субъективно ощущаемый высокий уровень здоровья пациентками второго этапа диссертационного исследования свидетельствуют о должной эффективности проведенного оперативного лечения пролапса тазовых органов, которое не имеет различий между группами пациенток в зависимости от вида применяемого сетчатого протеза при лапароскопической сакрокольпопексии.

Таким образом, применение сетчатых материалов в хирургии переднеапикального пролапса с промонтофиксацией культи влагалища является высокоэффективным методом лечения заболевания. Использование титанового сетчатого протеза «ТИТАНОВЫЙ ШЕЛК» в сравнении с полипропиленовым сетчатым протезом эффективно с позиции снижения распространенности эрозии слизистой оболочки влагалища после реконструктивных операций по поводу пролапса тазовых органов в связи со сниженным иммуновоспалительным потенциалом ответа организма на трансплантат.

По итогам первого и второго этапов диссертационного исследования был сформирован алгоритм профилактики и лечения ЭСОВ. Этот алгоритм применим для всех пациенток перед планированием оперативного лечения переднеапикального пролапса тазовых органов.

При выборе сетчатой хирургии лечащим врачом целесообразен расчет рисков в соответствии со шкалой прогнозирования риска развития эрозии стенки влагалища после проведения операции при пролапсе тазовых органов с использованием полипропиленового сетчатого протеза. При определении риска развития как низкого (0–9 баллов) может быть применен любой сетчатый протез, наиболее

предпочтительный для самого хирурга, в том числе полипропиленовый СП. При расчете рисков ЭСОВ как высоких (от 10 баллов и выше) рекомендуется отказаться от использования полипропиленовых сетчатых имплантов и применить либо бессетчатую хирургию, либо при большом риске рецидивов (семейный анамнез ПТО, постгистерэктомический пролапс, согласно российским клиническим рекомендациям «Выпадение женских половых органов» от 2021 г.) рекомендуется для снижения количества рецидивирования заболевания применять титановый сетчатый протез «ТИТАНОВЫЙ ШЕЛК».

Разработанный алгоритм лечения ЭСОВ предполагает при диагностике данного ИАО сначала прибегнуть к консервативной терапии у женщин с величиной дефекта слизистой оболочки влагалища менее 2 сантиметров – назначение местного препарата с эстриолом в течение 3 месяцев, при отсутствии значимого клинического улучшения или в сочетании ЭСОВ с рецидивом ПТО, а также при величине дефекта слизистой более 2 сантиметров – воспользоваться оперативным лечением.

При наличии ЭСОВ, не поддающейся консервативной терапии, иссечь участок сетчатого протеза, восстановить анатомию тканей. А при наличии рецидива ПТО с вышеуказанным ИАО – выполнить сакроспинальную фиксацию в сочетании с иссечением видимой части полипропиленового СП, передней, задней кольпоперинеоррафией, леваторопластикой.

Комплексная антимикробная терапия показана всем пациенткам с эрозией слизистой оболочки влагалища перед планированием оперативного лечения, а также при наличии жалоб на зуд, жжение во влагалище, патологические выделения из половых путей в соответствии с клиническими рекомендациями «Воспалительные болезни шейки матки, влагалища и вульвы», М., 2021 г.

Этот алгоритм позволит пациенткам с переднеапикальным пролапсом тазовых органов снизить частоту эрозии слизистой оболочки влагалища после реконструктивных операций на тазовом дне с применением полипропиленового сетчатого протеза. Персонафицированный подход поможет получить необходимый объем помощи при данном осложнении и повысить качество жизни.

ВЫВОДЫ

1. Основными клинически-значимыми факторами риска развития эрозии слизистой оболочки влагалища у пациенток перед оперативным лечением пролапса тазовых органов являются: наличие гипертонической болезни (ОШ=3,3 (2,5–6,8), $\chi^2=8,24$, $p=0,004$), сахарного диабета 2 типа (ОШ=2,3 (1,5–5,6), $\chi^2=7,78$, $p=0,008$), состояния пременопаузы (ОШ=4,22 (3,3–9,6), $\chi^2=12,66$, $p<0,001$), травмы промежности 3 степени и более в родах (ОШ=2,5 (1,8–5,2), $\chi^2=8,32$, $p=0,004$), эпизиотомии в анамнезе (ОШ=2,62 (1,5–5,4), $\chi^2=8,72$, $p=0,006$), вагинальных родов в возрасте более 35 лет (ОШ=3,9 (2,2–8,4), $\chi^2=10,88$, $p=0,001$), семейного анамнеза пролапса тазовых органов (ОШ=2,4 (1,3–5,6), $\chi^2=8,72$, $p=0,017$), а также уровня общего холестерина в периферической венозной крови более 5,1 ммоль/л (ОШ=2,8 (1,5–6,2), $\chi^2=9,61$, $p=0,012$), липопротеинов низкой плотности – более 3,1 ммоль/л (ОШ=2,6 (1,8–5,9), $\chi^2=8,75$, $p=0,019$), триглицеридов – более 2,1 ммоль/л (ОШ=2,6 (1,5–5,8), $\chi^2=7,14$, $p=0,044$).

2. Снижение относительного уровня экспрессии гена TNF- α макрофагами в группе пациенток с установленным полипропиленовым сетчатым протезом в сравнении с группой реконструкции тазового дна нативными тканями свидетельствует о снижении провоспалительной реактивности системного иммунного ответа у женщин после применения сетчатой хирургии.

3. Применение титанового сетчатого протеза при проведении лапароскопической сакрокольпопексии является эффективным в снижении частоты эрозии слизистой оболочки влагалища в сравнении с использованием полипропиленового сетчатого протеза ($p=0,048$).

4. Разработанная шкала прогнозирования риска развития эрозии стенки влагалища после проведения операции при пролапсе тазовых органов с использованием полипропиленового сетчатого протеза и созданный алгоритм профилактики и лечения эрозии слизистой оболочки влагалища после реконструктивных операций при пролапсе тазовых органов позволяют выявить

группу высокого риска развития эрозии слизистой оболочки влагалища, подобрать методику оперативного лечения со снижением частоты данного осложнения, а также провести эффективное лечение эрозии слизистой оболочки влагалища.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациенткам перед проведением оперативного лечения переднеапикального пролапса тазовых органов с применением полипропиленового сетчатого протеза рекомендован расчет индивидуального риска развития эрозии сетчатого протеза в соответствии с разработанной шкалой прогнозирования риска. При высоком риске осложнения следует использовать нативные ткани для реконструкции тазового дна или титановый сетчатый протез «ТИТАНОВЫЙ ШЕЛК».

2. При сочетании эрозии слизистой оболочки влагалища с рецидивом пролапса тазовых органов целесообразно дополнительное выполнение сакроспинальной фиксации к иссечению видимой части сетчатого протеза.

3. У пациенток с диагностированной эрозией слизистой оболочки влагалища с величиной дефекта более 2 сантиметров целесообразно выполнение хирургического лечения после комплексной вагинальной противомикробной терапии при наличии показаний.

4. У пациенток с диагностированной эрозией слизистой оболочки влагалища с величиной дефекта менее 2 сантиметров целесообразно начать консервативную местную терапию кремом с эстриолом 1 мг в течение 3 месяцев (1 аппликация в сутки в течение первых 4-х недель, затем 2 месяца 2 раза в неделю), при неэффективности лечения – провести оперативное лечение (иссечение тканей синтетического эндопротеза).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ПТО – пролапс тазовых органов
- ЭСОВ – эрозия слизистой оболочки влагалища
- ИАО – имплант-ассоциированные осложнения
- СП – сетчатый протез
- POP-Q – международная стандартизированная классификация стадии пролапса тазовых органов (Pelvic Organ Prolapse Quantification)
- ЛСКП – лапароскопическая сакрокольпопексия
- ЗГТ – заместительная гормональная терапия эстрогенами
- АФК – активные формы кислорода
- TNF- α – фактор некроза опухоли- α
- IL-1 β – интерлейкин-1 β
- MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1
- PDGF – факторы роста, полученные из тромбоцитов
- VEGF – фактор роста эндотелия сосудов
- FGF2 – основной фактор роста фибробластов
- IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1
- PPAR- γ – гамма-рецептор, активирующий пролифератор пероксисомы
- HSPCs – гематопозитические стволовые клетки и клетки-предшественники
- СД – сахарный диабет
- IL-1 – интерлейкин-1
- IL-6 – интерлейкин-6
- IL-10 – интерлейкин-10
- IL-4 – интерлейкин-4
- MCP-1 – хемоаттрактант моноцитов протеин-1
- MIP-1 α – макрофагальный воспалительный протеин-1
- протеин-10, индуцируемый интерфероном- γ (IFN- γ)
- IP-10 – IFN- γ - интерферон- γ
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография

УЗИ – ультразвуковое исследование

РНК – рибонуклеиновая кислота

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ROC-анализ – от receiver operating characteristic – аппарат для анализа качества моделей

ROC-кривая – от receiver operating characteristic – график, позволяющий оценить качество бинарной классификации

ССФ – сакроспинальная фиксация

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ТГ – триглицериды

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ПТИ – протромбиновый индекс

МНО – международное нормализованное отношение

СРБ – С-реактивный белок

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анамнестические факторы риска пролапса гениталий у женщин / Ю. Л. Тимошкова, А. А. Шмидт, Т. Е. Курманбаев [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2021. – № 1 (69). – С. 59–63.
2. Аполихина, И. А. Консервативное лечение пролапса половых органов / И. А. Аполихина, Г. Б. Дикке, А. Е. Бычкова // Акушерство и гинекология. – 2019. – № S6. – С. 22–24.
3. Влияние пролапса тазовых органов и различных вариантов его коррекции на женскую сексуальную функцию / Н. М. Подзолкова, В. Б. Осадчев, О. Л. Глазкова [и др.] // Гинекология. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 31-38.
4. Возможности квадрупольной радиочастотной терапии как метода реабилитации после операций по поводу пролапса тазовых органов / Ю. Э. Доброхотова, И. И. Гришин, И. Ю. Ильина [и др.] // Гинекология. – 2021. – Т. 23, № 6. – С. 529-535.
5. Возможности применения синтетических имплантов при пролапсе тазовых органов / С. А. Леваков, О. С. Левакова, Н. Л. Бондаренко, Е. А. Обухова // Зарождение жизни. – 2022. – № 1. – С. 8-11.
6. Выпадение женских половых органов / Российское общество акушеров-гинекологов, Общероссийская общественная организация «Российское общество урологов». – М., 2021.
7. Гвоздев, М. Ю. Влагалищный доступ в хирургическом лечении пролапса тазовых органов / М. Ю. Гвоздев, М. Ю. Солуянов, В. В. Нимаев // Урология. – 2020. – № 4. – С. 139-143.
8. Генетические аспекты пролапса тазовых органов у женщин разных возрастных групп / Л. Р. Токтар, М. Р. Оразов, М. С. Лологаева [и др.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – Т. 9, № 3(33). – С. 5-10.

9. Десятилетний опыт комбинированного хирургического лечения тяжелых пролапсов тазовых органов у женщин / Н. А. Жаркин, В. А. Сейкина, С. А. Прохвятилов, Н. А. Бурова // Доктор.Ру. – 2022. – Т. 21, № 5. – С. 67-74.
10. Дифференциальная диагностика нарушений мочеиспускания у женщин на фоне пролапса тазовых органов / М. С. Умяров, П. С. Зубеев, О. А. Коровин [и др.] // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2019. – № 5. – С. 204-206.
11. Дмитриева, Л. А. Осложнения при эндопротезировании тазобедренного сустава и способы их прогнозирования (обзор литературы) / Л. А. Дмитриева, В. Ф. Лебедев, Е. Ю. Коршунова // Acta Biomedica Scientifica. – 2013. – № 2-1 (90). – С. 153–158.
12. Егиев, В. Н. Сравнение результатов пластики брюшной стенки «тяжелыми» и «легкими» полипропиленовыми эндопротезами при лечении послеоперационных вентральных грыж / В. Н. Егиев, С. Н. Шурыгин, Д. В. Чижов // Московский хирургический журнал. – 2012. – № 2. – С. 20–23.
13. Жижин, К. С. Медицинская статистика / К. С. Жижин. – Ростов н/Д: Феникс, 2007. – 160 с.
14. Зайцев, В. М. Прикладная медицинская статистика / В. М. Зайцев. – СПб.: Фолиант, 2003. – 432 с.
15. Зотов, В. А. Варианты пластики брюшной стенки при паховых, бедренных и послеоперационных вентральных грыжах: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.27 / Зотов Вадим Александрович. – Новосибирск, 2000. – 37 с.
16. Ильканич, А. Я. Оценка качества жизни больных с пролапсом тазовых органов после протезирующей реконструкции интравагинальным доступом / А. Я. Ильканич, А. С. Матвеева, Ж. Н. Лопатская // Вестник Новгородского государственного университета. – 2021. – № 3(124). – С. 99-102.
17. Имельбаева, А. Г. Гистологические особенности связочного аппарата у женщин с пролапсом гениталий в менопаузе и постменопаузе / А. Г. Имельбаева, И. И. Мусин, А. Г. Ящук // Практическая медицина. – 2017. – № 7 (108). – С. 98–101.

18. Исследование особенностей интеграции различных биоматериалов в мягких и костной тканях организма / А. В. Чернов, Ю. М. Ирьянов, С. А. Радченко [и др.] // Гений ортопедии. – 2012. – № 1. – С. 97–101.
19. Консервативные методы лечения декубитальных язв у женщин с пролапсом тазовых органов / Д. С. Маковская, И. А. Аполихина, Е. А. Горбунова [и др.] // Медицинский оппонент. – 2023. – № 2 (22). – С. 67-74.
20. Лапароскопическая коррекция пролапса тазовых органов и стрессового недержания мочи: современный взгляд на проблему / Ю. Э. Доброхотова, В. В. Таранов, И. А. Лапина [и др.] // Гинекология. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 91-94.
21. Лукьянова, Е. А. Медицинская статистика / Е. А. Лукьянова. – М.: РУДН, 2003. – 255 с.
22. Маркеры дисфункции соединительной ткани в аспекте хирургического лечения пролапса тазовых органов / В. Ф. Беженарь, Э. К. Дерий, О. А. Иванов [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 90–95.
23. Mesh-ассоциированные осложнения при коррекции пролапса тазовых органов и стрессовой формы недержания мочи / В. В. Ерема, С. Н. Буянова, М. В. Мгелиашвили [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 21, № 3. – С. 74–78.
24. Mesh-лигатурная коррекция пролапса задней стенки влагалища II–III степени при помощи сетчатых титановых имплантатов / А. И. Ищенко, Л. С. Александров, А. А. Ищенко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 14–21.
25. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы / В. Э. Гюнтер, Г. Ц. Дамбаев, П. Г. Сысолятин [и др.]. – Томск: Изд-во Томского университета, 1998. – 486 с.
26. Морфологическая оценка заживления раны при различных способах пластики дефектов передней брюшной стенки у экспериментальных животных и грыжесечение с протезирующей реконструктивной пластикой у больных с ущемленными послеоперационными вентральными грыжами с использованием

фибринового клея / Б. А. Наумов, А. И. Чернооков, А. Б. Шехтер [и др.] // *Анналы хирургии.* – 2010. – № 4. – С. 37–45.

27. Нечипоренко, А. Н. Хирургическая коррекция пролапса тазовых органов: обоснование использования синтетических имплантов / А. Н. Нечипоренко, Е. Ч. Михальчук, Н. А. Нечипоренко // *Экспериментальная и клиническая урология.* – 2020. – № 1. – С. 130-135.

28. Новые материалы в хирургии генитального пролапса / С. В. Камоева, Е. А. Панова, И. С. Долгова [и др.] // *Медицинский алфавит.* – 2018. – Т. 37, № 4 (374). – С. 34.

29. Особенности применения влагалищных синтетических протезов для лечения женщин с пролапсом гениталий / М. В. Мгелиашвили, С. Н. Буянова, Н. А. Щукина [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2021. – Т. 21, № 3. – С. 92–97.

30. Остеоиммунология и биосовместимость костных имплантатов / М. В. Киселевский, Н. Ю. Анисимова, Н. С. Мартыненко [и др.] // *Иммунология.* – 2018. – № 5-6. – С. 305–311.

31. 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. – Т. 19, № 2. – С. 47–51.

32. Передняя кольпоррафия с использованием сетчатых титановых имплантатов. Первый опыт / А. И. Ищенко, Л. С. Александров, А. А. Ищенко [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 5–12.

33. Применение анестезии с использованием ксенона как элемента ускоренной реабилитации в хирургии пролапса тазовых органов / А. А. Ищенко, А. А. Маневский, А. В. Гилядова [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2022. – Т. 21, № 5. – С. 36-44.

34. Причины отказа от трансвагинальных сеток в mesh-хирургии пролапса тазовых органов / Э. Б. Утигалиева, О. В. Снурницына, А. Д. Шпикина [и др.] // Вопросы урологии и андрологии. – 2022. – Т. 10, № 2. – С. 15-20.
35. Пролапс тазовых органов - проблема, не имеющая идеального решения / М. Р. Оразов, Л. Р. Токтар, Ш. М. Достиева [и др.] // Трудный пациент. – 2019. – Т. 17, № 8-9. – С. 23-27.
36. Пролапс тазовых органов в XXI в / М. С. Лологаева, Д. Г. Арютин, М. Р. Оразов [и др.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – Т. 7, № 3(25). – С. 76-82.
37. Рахимова, Б. С. Изменение качества жизни женщин с пролапсом тазовых органов в результате оперативного лечения / Б. С. Рахимова, М. Я. Камилова, З. А. Ашурова // Мать и дитя. – 2019. – № 2. – С. 48-51.
38. Результаты использования принципов ускоренного выздоровления после оперативного лечения пролапсов тазовых органов у женщин / Н. А. Жаркин, В. А. Сейкина, С. А. Прохвятилов, Н. А. Бурова // Акушерство и гинекология. – 2020. – № S4. – С. 87-89.
39. Роль тазовой нейропатии в патогенезе анальной инконтиненции у пациенток с пролапсом тазовых органов / О. Ю. Фоменко, А. А. Попов, О. М. Бирюков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 2. – С. 141-148.
40. Сарбаева, Н. Н. Активация перитонеальных макрофагов крысы на поверхности эндопротезов, применяемых для герниопластики / Н. Н. Сарбаева, Ю. В. Пономарева, Л. Т. Волова // Технологии живых систем. – 2013. – Т. 10, № 8. – С. 84–90.
41. Современные возможности профилактики пролапса тазовых органов / Ю. А. Болдырева, В. Б. Цхай, А. М. Полстяной, О. Ю. Полстяная // Медицинский вестник Юга России. – 2022. – Т. 13, № 2. – С. 7-17.
42. Современные возможности ультразвуковой диагностики дисфункции тазового дна / А. Н. Сенча, И. А. Аполихина, Т. А. Тетерина, Е. П. Федоткина // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 3. – С. 138–147.

43. Современные методики лечения пролапса тазовых органов: передний и задний компартмент / М. Р. Оразов, Л. Р. Токтар, М. С. Лологаева [и др.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – Т. 9, № S3 (33). – С. 86-92.
44. Современный консервативный подход в лечении пролапса тазовых органов с помощью гинекологических пессариев / И. А. Аполихина, Х. Л. Лахикова, А. С. Саидова [и др.] // Медицинский оппонент. – 2023. – № 2 (22). – С. 24-30.
45. Соловьева, О. В. Анализ факторов риска развития пролапса тазовых органов у женщин после гистерэктомии / О. В. Соловьева, В. Г. Волков // Гинекология. – 2022. – Т. 24, № 4. – С. 302-305.
46. Способ коррекции цистоцеле II–III степени у пациенток репродуктивного возраста с помощью имплантатов из «Титанового шелка»: патент № 2661865 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00, 19.07.2018 / Ищенко А. И., Ищенко А. А., Горбенко О. Ю. [и др.]. – Заявка № 2018111802 от 03.04.2018.
47. Способ лапароскопической промонтофиксации: патент № 2749762 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/42, 16.06.2021 / Варданян В. Г., Алехин А. И., Певгова Г. Ю. – Заявка № 2020130382 от 15.09.2020.
48. Способ хирургического лечения пролапса тазовых органов в сочетании с элонгацией шейки матки (Московская операция): патент № 2755668 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/42, 20.09.2021 / Ищенко А. И., Ищенко А. А., Иванова В. В. [и др.]. – Заявка № 2021120349 от 09.07.2021.
49. Стратификация факторов риска рецидива генитального пролапса у женщин в менопаузальном периоде после хирургической коррекции (обзор литературы) / А. В. Надточий, В. А. Крутова, К. В. Гордон, Ф. Е. Филиппов // Современные вопросы биомедицины. – 2022. – Т. 6, № 1 (18). – С. 42–50.
50. Тактика ведения пациенток с рубцовой деформацией и элонгацией шейки матки в сочетании с несостоятельностью мышц тазового дна / С. Н. Буянова, Н. А. Щукина, Е. И. Петросян, Н. В. Дуб // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 4. – С. 52–57.

51. Усовершенствованный хирургический подход к лечению пациенток с полным выпадением матки / А. И. Ищенко, Л. С. Александров, А. А. Ищенко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 32–39.
52. Устюжина, А. С. Влияние менструальной и репродуктивной функций на развитие пролапса тазовых органов / А. С. Устюжина, С. П. Пахомов, О. Б. Алтухова // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2021. – № 11. – С. 205-207.
53. Функциональное состояние мышц тазового дна у пациенток до проведенной хирургической коррекции пролапса тазовых органов и после нее / О. Ю. Фоменко, А. А. Попов, В. Н. Кашников [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – Т. 22, № 4. – С. 103-111.
54. Хирургическая коррекция опущения передней стенки влагалища и шейки матки при помощи сетчатых титановых имплантатов / А. И. Ищенко, Л. С. Александров, А. А. Ищенко [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т. 75, № 1. – С. 18–26.
55. Хирургическая техника робот-ассистированной сакрокольпопексии / А. А. Попов, Б. А. Слободянюк, И. Д. Ключников [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2020. – Т. 26, № 5. – С. 33–37.
56. Хирургический метод укрепления матки у пациенток с тяжелой формой апикального пролапса / М. В. Мгелиашвили, С. Н. Буянова, С. А. Петракова, В. В. Ерема // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18, № 6. – С. 67–69.
57. Хирургия пролапса тазовых органов вагинальным доступом в специализированном центре: эволюция имплантов от "XL до XS" / Д. Д. Шкарупа, Н. Д. Кубин, А. С. Шульгин [и др.] // Урология. – 2023. – № 1. – С. 34-40.
58. Чернов, А. В. Исследование имплантационных свойств сетчатых конструкций из титана ВТ-1.00 / А. В. Чернов // Материалы научно-практической конференции, посвященной 200-летию Пирогова. – Курган, 2009. – С. 11–12.

59. Эффективность использования системы PROLIFT для хирургической коррекции пролапса тазовых органов у женщин / В. Ф. Беженарь, Е. В. Богатырева, Л. К. Цуладзе [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. 58, № 5. – С. m26-m27.
60. A transgenic mouse model of inducible macrophage depletion: effects of diphtheria toxin-driven lysozyme m-specific cell lineage ablation on wound inflammatory, angiogenic, and contractive processes / I. Goren, N. Allmann, N. Yogev [et al.] // Am. J. Pathol. – 2009. – Vol. 175. – P. 132–147.
61. A valid form of the pisp-12, the pisp-9, for use in comparative studies of women with and without pelvic organ prolapse and/or urinary incontinence / S. O. Aschkenazi, R. G. Rogers, J. Beaumont [et al.] // Female Pelvic Med. Reconstr. Surg. – 2010. – Vol. 16, № 4. – P. 218–223.
62. Abdominal sacral suspensions: analysis of complications using permanent mesh / G. Bensinger, L. Lind, M. Lesser [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 193. – P. 2094–2098.
63. Additional surgical risk factors and patient characteristics for mesh erosion after abdominal sacrocolpopexy / A. Akyol, A. Akca, V. Ulker [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2014. – Vol. 40. – P. 1368–1374.
64. Advanced anterior vaginal wall prolapse is highly correlated with apical prolapse / K. Rooney, K. Kenton, E. R. Mueller [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 195. – P. 1837–1840.
65. Age and sexual activity are risk factors for mesh exposure following transvaginal mesh repair / Y. Kaufman, S. S. Singh, H. Alturki [et al.] // Int. Urogynecol. J. – 2011. – Vol. 22. – P. 307–313.
66. An assessment of the toxicity of polypropylene microplastics in human derived cells / J. Hwang, D. Choi, S. Han [et al.] // Sci. Total Environ. – 2019. – Vol. 684. – P. 657–669.
67. An experimental research in mice on the «soft tissue reaction to 3 different mesh implants: Titanium silk, Parietene Progrid and Prolene» / V. E. Kobazev, M. K. Yadav, A. V. Vasilyev, A. I. Nerobeev // JPRAS Open. – 2018. – Vol. 18. – P. 108–124.

68. An unrestrained proinflammatory m1 macrophage population induced by iron impairs wound healing in humans and mice / A. Sindrilaru, T. Peters, S. Wieschalka [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2011. – Vol. 121. – P. 985–997.
69. Anterior cervical corpectomy and fusion and anterior cervical discectomy and fusion using titanium mesh cages for treatment of degenerative cervical pathologies: a literature review / Z. Wen, T. Lu, Y. Wang [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2018. – Vol. 24. – P. 6398–6404.
70. Anterior colporrhaphy versus trans vaginal mesh for pelvic organ prolapse / D. Altman, T. Vayrynen, M. E. Engh [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 363. – P. 1826–1836.
71. Anti-inflammatory m2, but not pro-inflammatory m1 macrophages promote angiogenesis in vivo / N. Jetten, S. Verbruggen, M. J. Gijbels [et al.] // *Angiogenesis.* – 2014. – Vol. 17. – P. 109–118.
72. Are polypropylene mesh implants associated with systemic autoimmune inflammatory syndromes? A systematic review / C. R. Kowalik, S. E. Zwolsman, A. Malekzadeh [et al.] // *Hernia.* – 2022. – Vol. 26, № 2. – P. 401–410.
73. Balestroni, G. EuroQol-5D (EQ-5D): an instrument for measuring quality of life / G. Balestroni, G. Bertolotti // *Monaldi Arch. Chest Dis.* – 2012. – Vol. 78, № 3. – P. 155–159.
74. Barman, P. K. Macrophage dysregulation and impaired skin wound healing in diabetes / P. K. Barman, T. J. Koh // *Front. Cell Dev. Biol.* – 2020. – Vol. 8. – P. 528.
75. Biochemical and functional characterization of three activated macrophage populations / J. P. Edwards, X. Zhang, K. A. Frauwirth, D. M. Mosser // *J. Leukoc. Biol.* – 2006. – Vol. 80. – P. 1298–1307.
76. Buonocore, G. Oxygen toxicity: chemistry and biology of reactive oxygen species / G. Buonocore, S. Perrone, M. L. Tataranno // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* – 2010. – Vol. 15. – P. 186–190.
77. Changing microbiological profile of pathogenic bacteria in diabetic foot infections: time for a rethink on which empirical therapy to choose? / P. Ramakant, A. K. Verma, R. Misra [et al.] // *Diabetologia.* – 2011. – Vol. 54. – P. 58–64.

78. Characterization of innate and adaptive immune cells involved in the foreign body reaction to polypropylene meshes in the human abdomen / A. Dievernich, P. Achenbach, L. Davies, U. Klinge // *Hernia*. – 2022. – Vol. 26. – P. 309–323.
79. Characterization of vaginal immune response to a polypropylene mesh: Diabetic vs. normoglycemic conditions / R. Liang, A. Fisk, G. King [et al.] // *Acta Biomater.* – 2022. – Vol. 143. – P. 310-319.
80. Clancy, C. Polypropylene mesh and systemic side effects in inguinal hernia repair: current evidence / C. Clancy, P. Jordan, P. F. Ridgway // *Ir. J. Med. Sci.* – 2019. – Vol. 188, № 4. – P. 1349–1356.
81. Comparison of synthetic mesh erosion and chronic pain rates after surgery for pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence: a systematic review / E. MacCraith, E. M. Cunnane, M. Joyce [et al.] // *Int. Urogynecol. J.* – 2021. – Vol. 32, № 3. – P. 573–580.
82. Cx3CR1 expression identifies distinct macrophage populations that contribute differentially to inflammation and repair / M. Burgess, K. Wicks, M. Gardasevic, K. A. Mace // *Immunohorizons*. – 2019. – Vol. 3. – P. 262–273.
83. Dalmas, E. Defining macrophage phenotype and function in adipose tissue / E. Dalmas, K. Clement, M. Guerre-Millo // *Trends Immunol.* – 2011. – Vol. 32. – P. 307–314.
84. Davies, L. C. Tissue-resident macrophages: then and now / L. C. Davies, P. R. Taylor // *Immunology*. – 2015. – Vol. 144. – P. 541–548.
85. Diabetes impairs wound healing by dnmt1-dependent dysregulation of hematopoietic stem cells differentiation towards macrophages / J. Yan, G. Tie, S. Wang [et al.] // *Nat. Commun.* – 2018. – Vol. 9. – P. 33.
86. Differential roles of macrophages in diverse phases of skin repair / T. Lucas, A. Waisman, R. Ranjan [et al.] // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 184. – P. 3964–3977.
87. DiPietro, L. A. Macrophages in healing wounds: paradoxes and paradigms / L. A. DiPietro, T. A. Wilgus, T. J. Koh // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22. – P. 950.

88. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes / U. Ozcan, Q. Cao, E. Yilmaz [et al.] // *Science*. – 2004. – Vol. 306. – P. 457–461.
89. Factors associated with genital prolapse to Saint Joseph Hospital of Kinshasa / A. T. Kayembe, C. D. K. K. Kayembe, J. K. Bebele, R. R. Tozin // *Pan. Afr. Med. J.* – 2021. – Vol. 40. – P. 234.
90. FDA public health notification: serious complications associated with transvaginal placement of surgical mesh in repair of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. – 2008. – Режим доступа: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PublicHealthNotifications/ucm061976.htm> (Дата обращения: 01.02.2012).
91. FDA safety communication: update on serious complications associated with transvaginal placement of surgical mesh for pelvic organ prolapse. – 2011. – Режим доступа: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm262435.htm> (дата обращения: 01.02.2012).
92. Ferrante, C. J. Regulation of macrophage polarization and wound healing / C. J. Ferrante, S. J. Leibovich // *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. – 2012. – Vol. 1. – P. 10–16.
93. Graft and mesh use in transvaginal prolapse repair: a systematic review / M. O. Schimpf, H. Abed, T. Sanses [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 128, № 1. – P. 81–91.
94. Gregor, M. F. Inflammatory mechanisms in obesity / M. F. Gregor, G. S. Hotamisligil // *Annu. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 415–445.
95. Hernia repair with polypropylene mesh is not associated with an increased risk of autoimmune disease in adult men / B. Chughtai, D. Thomas, J. Mao [et al.] // *Hernia*. – 2017. – Vol. 21, № 4. – P. 637–642.
96. Histologic inflammatory response to transvaginal polypropylene mesh: a systematic review / D. Thomas, M. Demetres, J. T. Anger, B. Chughtai // *Urology*. – 2018. – Vol. 111. – P. 11–22.

97. Host response after reconstruction of abdominal wall defects with porcine dermal collagen in a rat model / F. Zheng, Y. Lin, E. Verbeken [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 191. – P. 1961–1970.

98. Hyperglycemia promotes myelopoiesis and impairs the resolution of atherosclerosis / P. R. Nagareddy, A. J. Murphy, R. A. Stirzaker [et al.] // *Cell Metab.* – 2013. – Vol. 17. – P. 695–708.

99. Implication of surface properties, bacterial motility, and hydrodynamic conditions on bacterial surface sensing and their initial adhesion / S. Zheng, M. Bawazir, A. Dhall [et al.] // *Front. Bioeng. Biotechnol.* – 2021. – Vol. 9. – P. 643722.

100. Incidence and management of graft erosion, wound granulation, and dyspareunia following vaginal prolapse repair with graft materials: a systematic review / H. Abed, D. D. Rahn, L. Lowenstein [et al.] // *Int. Urogynecol. J.* – 2011. – Vol. 22, № 7. – P. 789–798.

101. Inflammatory reaction as determinant of foreign body reaction is an early and susceptible event after mesh implantation / H. Gerullis, E. Georgas, M. Borós [et al.] // *BioMed. Res. Int.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 510807.

102. Influence of polypropylene mesh degradation on tissue inflammatory reaction / H. Wang, B. Klosterhalfen, U. Klinge [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res. A.* – 2022. – doi: 10.1002/jbm.a.37494.

103. Investigation on prevalence and risk factors associated with genitourinary syndrome of menopause in middle-aged and older women in Beijing community: a cross sectional study / Y. Zhu, J. Wei, X. Yang [et al.] // *BMC Womens Health.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 558.

104. Is vaginal mesh a stimulus of autoimmune disease? / B. Chughtai, A. Sedrakyan, J. Mao [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 216, № 5. – P. 495.e1–495.e7.

105. Keewan, E. The role of notch signaling in macrophages during inflammation and infection: implication in rheumatoid arthritis? / E. Keewan, S. A. Naser // *Cells.* – 2020. – Vol. 9. – P. 111.

106. Kim, T. Y. Risk factors for vaginal mesh erosion after sacrocolpopexy in Korean women / T. Y. Kim, M. J. Jeon // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, № 2. – P. e0228566.
107. Klinge, U. Quantitative characterization of macrophage, lymphocyte, and neutrophil subtypes within the foreign body granuloma of human mesh explants by 5-marker multiplex fluorescence microscopy / U. Klinge, A. Dievernich, J. Stegmaier // *Front. Med.* – 2022. – Vol. 9. – P. 777439.
108. Kong, M. K. Surgical treatments for vaginal apical prolapse / M. K. Kong, S. W. Bai // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2016. – Vol. 59. – P. 253–260.
109. Ly6c(Hi) blood monocyte/macrophage drive chronic inflammation and impair wound healing in diabetes mellitus / A. Kimball, M. Schaller, A. Joshi [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2018. – Vol. 38. – P. 1102–1114.
110. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines / P. J. Murray, J. E. Allen, S. K. Biswas [et al.] // *Immunity*. – 2014. – Vol. 41. – P. 14–20.
111. Macrophage dysfunction impairs resolution of inflammation in the wounds of diabetic mice / S. Khanna, S. Biswas, Y. Shang [et al.] // *PloS One*. – 2010. – Vol. 5. – P. e9539.
112. Macrophage immunomodulation: an indispensable tool to evaluate the performance of wound dressing biomaterials / P. Varela, S. Sartori, R. Viebahn [et al.] // *J. Appl. Biomater. Funct. Mater.* – 2019. – Vol. 17. – P. 2280800019830355.
113. Macrophage phenotypes regulate scar formation and chronic wound healing / M. Hesketh, K. B. Sahin, Z. E. West, R. Z. Murray // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18. – P. 1545.
114. Macrophage polarization in pathology / A. Sica, M. Erreni, P. Allavena, C. Porta // *Cell Mol. Life Sci.* – 2015. – Vol. 72. – P. 4111–4126.
115. Macrophage ppargamma and impaired wound healing in type 2 diabetes / R. E. Mirza, M. M. Fang, M. L. Novak [et al.] // *J. Pathol.* – 2015. – Vol. 236. – P. 433–444.

116. Macrophage-mediated inflammation in normal and diabetic wound healing / A. E. Boniakowski, A. S. Kimball, B. N. Jacobs [et al.] // *J. Immunol.* – 2017. – Vol. 199. – P. 17–24.
117. Macrophage-mediated tissue vascularization: similarities and differences between cornea and skin / K. Hadrian, S. Willenborg, F. Bock [et al.] // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 667830.
118. Major signaling pathways and key mediators of macrophages in acute kidney injury (review) / N. Li, J. Chen, P. Wang [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2021. – Vol. 23. – P. 455.
119. Martinez, F. O. The m1 and m2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment / F. O. Martinez, S. Gordon // *F1000Prime Rep.* – 2014. – Vol. 6. – P. 13.
120. Mechanisms involved in the development and healing of diabetic foot ulceration / T. Dinh, F. Tecilazich, A. Kafanas [et al.] // *Diabetes.* – 2012. – Vol. 61. – P. 2937–2947.
121. Mesh erosion in abdominal sacral colpopexy with and without concomitant hysterectomy / J. M. Wu, E. C. Wells, A. F. Hundley [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 194. – P. 1418–1422.
122. Monocyte and macrophage plasticity in tissue repair and regeneration / A. Das, M. Sinha, S. Datta [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2015. – Vol. 185. – P. 2596–2606.
123. Moore, R. D. Single-incision vaginal approach to treat cystocele and valvular prolapse with an anterior wall mesh anchored apically to the sacrospinous ligaments / R. D. Moore, G. K. Mitchell, J. R. Miklos // *Int. Urogynecol. J.* – 2012. – Vol. 23. – P. 85–91.
124. NADPH oxidases are essential for macrophage differentiation / Q. Xu, S. Choksi, J. Qu [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2016. – Vol. 291. – P. 20030–20041.
125. Novak, M. L. Macrophage phenotypes during tissue repair / M. L. Novak, T. J. Koh // *J. Leukoc. Biol.* – 2013. – Vol. 93. – P. 875–881.
126. Obese adipocytes show ultrastructural features of stressed cells and die of pyroptosis / A. Giordano, I. Murano, E. Mondini [et al.] // *J. Lipid Res.* – 2013. – Vol. 54. – P. 2423–2436.

127. Polypropylene mesh implantation for hernia repair causes myeloid cell-driven persistent inflammation / F. Heymann, K.-T. von Trotha, C. Preisinger [et al.] // *JCI Insight*. – 2019. – Vol. 4. – P. e123862.
128. Prevalence and risk factors for mesh erosion after laparoscopic-assisted sacrocolpopexy / J. Tan-Kim, S. A. Menefee, K. M. Luber [et al.] // *Int. Urogynecol. J.* – 2011. – Vol. 22. – P. 205–212.
129. Pro-inflammatory chemokine ccl2 (mcp-1) promotes healing in diabetic wounds by restoring the macrophage response / S. Wood, V. Jayaraman, E. J. Huelsmann [et al.] // *PloS One*. – 2014. – Vol. 9. – P. e91574.
130. *Pseudomonas aeruginosa* infection alters the macrophage phenotype switching process during wound healing in diabetic mice / S. Chen, R. Li, C. Cheng [et al.] // *Cell Biol. Int.* – 2018. – Vol. 42. – P. 877–889.
131. Regulatory t cells engineered with a novel insulin-specific chimeric antigen receptor as a candidate immunotherapy for type 1 diabetes / M. Tenspolde, K. Zimmermann, L. C. Weber [et al.] // *J. Autoimmun.* – 2019. – Vol. 103. – P. 102289.
132. Resolution-phase macrophages possess a unique inflammatory phenotype that is controlled by camp / J. Bystrom, I. Evans, J. Newson [et al.] // *Blood*. – 2008. – Vol. 112. – P. 4117–4127.
133. Risk factors for exposure, pain, and dyspareunia after tension-free vaginal mesh procedure / M. I. Withagen, M. E. Vierhout, J. C. Hendriks [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 118. – P. 629–636.
134. Risk factors for mesh erosion after female pelvic floor reconstructive surgery: a systematic review and meta-analysis / T. Deng, B. Liao, D. Luo [et al.] // *BJU Int.* – 2016. – Vol. 117, № 2. – P. 323–343.
135. Risk factors for mesh/ suture erosion following sacral colpopexy / G. W. Cundiff, E. Varner, A. G. Visco [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 199. – P. 688.
136. Risk of mesh erosion after pelvic organ prolapse repair with or without concomitant vaginal hysterectomy / H. G. Herman, N. Raz, E. Gold [et al.] // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2019. – Vol. 21, № 6. – P. 399–403.

137. Sun, H. Challenges and new therapeutic approaches in the management of chronic wounds / H. Sun, L. Pulakat, D. W. Anderson // *Curr. Drug Targets.* – 2020. – Vol. 21. – P. 1264–1275.

138. Surgical management of pelvic organ prolapse in women: the updated summary version Cochrane review / C. M. Maher, B. Feiner, K. Baessler [et al.] // *Int. Urogynecol. J.* – 2011. – Vol. 22. – P. 1445–1457.

139. Tailoring additively manufactured titanium implants for short-time pediatric implantations with enhanced bactericidal activity / S. Maher, D. Linklater, H. Rastin [et al.] // *Chem. Med. Chem.* – 2022. – Vol. 17, № 2. – P. e202100580.

140. Tervaert, J. W. C. Autoinflammatory/autoimmunity syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome) in patients after a polypropylene mesh implantation / J. W. C. Tervaert // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2018. – Vol. 32, № 4. – P. 511–520.

141. The role of apical vaginal support in the appearance of anterior and posterior vaginal prolapse / J. L. Lowder, A. J. Park, R. Ellison [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 111. – P. 152–157.

142. The role of macrophage phenotype in vascularization of tissue engineering scaffolds / K. L. Spiller, R. R. Anfang, K. J. Spiller [et al.] // *Biomaterials.* – 2014. – Vol. 35. – P. 4477–4488.

143. The role of macrophages in acute and chronic wound healing and interventions to promote pro-wound healing phenotypes / P. Krzyszczyk, R. Schloss, A. Palmer, F. Berthiaume // *Front. Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 419.

144. The role of macrophages in the formation of hypertrophic scars and keloids / X. Xu, S. Gu, X. Huang [et al.] // *Burns Trauma.* – 2020. – Vol. 8. – P. tkaa006.

145. Therapeutic manipulation of macrophages using nanotechnological approaches for the treatment of osteoarthritis / A. Ummarino, F. M. Gambaro, E. Kon, F. Torres Andon // *Nanomater. (Basel).* – 2020. – Vol. 10. – P. 1562.

146. Tissue-specific contribution of macrophages to wound healing / C. M. Minutti, J. A. Knipper, J. E. Allen, D. M. Zaiss // *Semin. Cell Dev. Biol.* – 2017. – Vol. 61. – P. 3–11.

147. Titanium coating of a polypropylene mesh for hernia repair: effect on biocompatibility / K. Junge, R. Rosch, U. Klinge [et al.] // *Hernia*. – 2005. – Vol. 9, № 2. – P. 115–119.

148. Titanium mesh exposure in guided bone regeneration procedures: a systematic review and meta-analysis / C. Gu, L. Xu, A. Shi [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*. – 2022. – Vol. 37, № 1. – P. e29-e40.

149. Tobacco use is a risk factor for mesh erosion after abdominal sacral colpoperineopexy / J. K. Lowman, P. J. Woodman, P. A. Nosti [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 198. – P. 561.

150. Transcriptome analysis of il-10-stimulated (m2c) macrophages by next-generation sequencing / E. B. Lurier, D. Dalton, W. Dampier [et al.] // *Immunobiology*. – 2017. – Vol. 222. – P. 847–856.

151. Type III secretion protein, pcrv, impairs pseudomonas aeruginosa biofilm formation by increasing m1 macrophage-mediated anti-bacterial activities / H. Yu, J. Xiong, J. Qiu [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1971.

152. Ultrasound appearances after mesh implantation: evidence of mesh contraction or folding? / K. Svabik, A. Martan, J. Masata [et al.] // *Int. Urogynecol. J.* – 2011. – Vol. 22. – P. 529–533.

153. Vertical bone augmentation utilizing a titanium-reinforced PTFE mesh: A multi-variate analysis of influencing factors / I. A. Urban, M. H. A. Saleh, A. Ravidà [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* – 2021. – Vol. 32, № 7. – P. 828–839.

154. Weidenbusch, M. Tissue microenvironments define and get reinforced by macrophage phenotypes in homeostasis or during inflammation, repair and fibrosis / M. Weidenbusch, H. J. Anders // *J. Innate Immun.* – 2012. – Vol. 4. – P. 463–477.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение №1

Опросник PISQ-12 (Pelvic Organ Prolapse and Incontinence Sexual Function).

Эта анкета-список вопросов о Вашей сексуальной жизни и сексуальной жизни Вашего партнера. Вся информация является строго конфиденциальной. Ваши ответы будут использованы только для того, чтобы помочь Вам и докторам лучше понять то, что беспокоит Вас в сексуальной жизни. Пожалуйста, отметьте тот ответ, который лучше всего подходит для Вас. Каждый пункт опросника содержит пять вариантов ответов, которые оцениваются в баллах. Результат анкетирования выражается суммой баллов по всем пунктам. Максимальное количество баллов составляет 48, что является показателем наилучшей сексуальной функции.

A. У Вас были сексуальные контакты за последние 6 месяцев?

Да ___ Нет ___

(Если нет, пожалуйста, ответьте на вопросы согласно прошлому году, когда Вы были сексуально активны.)

B. Если в настоящее время Вы не живете половой жизнью, то почему?

- Недержание мочи/кала, - страх перед недержанием, - боли в области мочевого пузыря, - боль, жжение во влагалище, - звуки во время полового акта, - отсутствие желания, - хронические заболевания, - стрессовая ситуация дома, - бессилие партнера, - отсутствие желания у партнера, - отсутствие партнера. - Другая причина.

C. В каком возрасте Вы прекратили половую жизнь? _____

1. Как часто Вы испытываете половое влечение? Это может быть желание заниматься сексом, планирование заниматься сексом, ощущение неполноценности из-за нехватки секса и т.д.

Всегда ___ 4 Обычно ___ 3 Иногда ___ 2 Редко ___ 1 Никогда ___ 0

2. Достигаете ли Вы оргазма при половом акте с Вашим партнером?

Всегда ___ 4 Обычно ___ 3 Иногда ___ 2 Редко ___ 1 Никогда ___ 0

3. Как часто Вы возбуждаетесь во время полового акта?

Всегда ___ 4 Обычно ___ 3 Иногда ___ 2 Редко ___ 1 Никогда ___ 0

4. Насколько Вы удовлетворены разнообразием сексуальных отношений в Вашей сексуальной жизни сегодня?

Всегда ___ 4 Обычно ___ 3 Иногда ___ 2 Редко ___ 1 Никогда ___ 0

5. Испытываете ли Вы боль во время полового акта?

Всегда ___ 0 Обычно ___ 1 Иногда ___ 2 Редко ___ 3 Никогда ___ 4

6. Бывают ли у Вас эпизоды непроизвольной потери мочи во время полового акта?

Всегда ___ 0 Обычно ___ 1 Иногда ___ 2 Редко ___ 3 Никогда ___ 4

7. Страх перед недержанием мочи во время полового акта ограничивает Вашу сексуальную активность?

Всегда ___ 0 Обычно ___ 1 Иногда ___ 2 Редко ___ 3 Никогда ___ 4

8. Избегаете ли Вы полового акта из-за выпячивающихся образований во влагалище (или мочевого пузыря, прямая кишка или выпадающее влагалище?)

Всегда ___ 0 Обычно ___ 1 Иногда ___ 2 Редко ___ 3 Никогда ___ 4

9. Испытываете ли Вы во время полового акта такие чувства, как страх, отвращение, стыд или вина?

Всегда ___ 0 Обычно ___ 1 Иногда ___ 2 Редко ___ 3 Никогда ___ 4

10. Есть ли у Вашего партнера проблемы с эрекцией, которые негативно влияют на Вашу сексуальную активность?

Всегда ___ 0 Обычно ___ 1 Иногда ___ 2 Редко ___ 3 Никогда ___ 4

11. Есть ли у Вашего партнера проблемы с преждевременной эякуляцией, которые негативно влияют на Вашу сексуальную активность?

Всегда ___ 0 Обычно ___ 1 Иногда ___ 2 Редко ___ 3 Никогда ___ 4

12. По сравнению с оргазмом, который Вы испытывали в прошлом, насколько интенсивный оргазм, которые Вы испытывали за последние шесть месяцев?

Намного менее интенсивный ___ 0 Менее интенсивный ___ 1 Та же самая интенсивность ___ 2 Более интенсивная ___ 3 Намного более интенсивный _____

Приложение №2

Опросник по текущему состоянию здоровья EQ-5D

Отметьте галочкой ОДИН квадрат в каждом из разделов, приведенных ниже.

Укажите такие ответы, которые наилучшим образом отражают состояние Вашего здоровья на сегодняшний день.

ПОДВИЖНОСТЬ

Я не испытываю трудностей при ходьбе

Я испытываю некоторые трудности при ходьбе

Я прикован (-а) к постели

УХОД ЗА СОБОЙ

Я не испытываю трудностей при уходе за собой

Я испытываю некоторые трудности с мытьем или одеванием

Я не в состоянии сам (-а) мыться или одеваться

ПОВСЕДНЕВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

(например: работа, учеба, работа по дому, участие в делах семьи, досуг)

Я не испытываю трудностей в моей привычной повседневной деятельности

Я испытываю некоторые трудности в моей привычной повседневной деятельности

Я не в состоянии заниматься своей привычной повседневной деятельностью

БОЛЬ/ДИСКОМФОРТ

Я не испытываю боли или дискомфорта

Я испытываю умеренную боль или дискомфорт

Я испытываю крайне сильную боль или дискомфорт

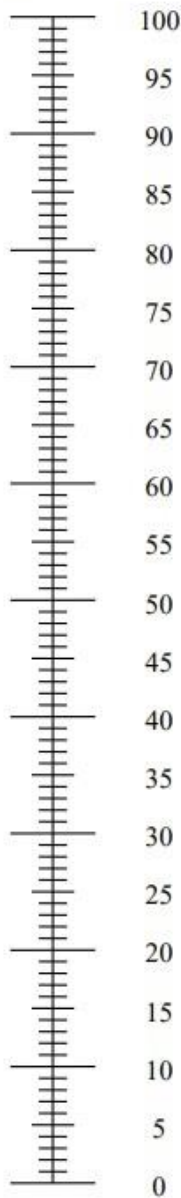
ТРЕВОГА/ДЕПРЕССИЯ

Я не испытываю тревоги или депрессии

Я испытываю умеренную тревогу или депрессию

Я испытываю крайне сильную тревогу или депрессию

Наилучшее
состояние здоровья,
которое можно себе
представить



Наихудшее
состояние здоровья,
которое можно себе
представить

Мы хотели бы узнать, как Вы оцениваете состояние своего здоровья на СЕГОДНЯ.

Перед Вами шкала от 0 до 100.

100 означает наилучшее состояние здоровья, которое вы можете представить.

0 – наихудшее состояние здоровья, которое вы можете представить.

Поставьте крестик “X” на шкале в том месте, которое, по Вашему мнению, соответствует состоянию Вашего здоровья СЕГОДНЯ.

Теперь впишите отмеченное Вами на шкале число в приведенный ниже квадрат.

СОСТОЯНИЕ ВАШЕГО
ЗДОРОВЬЯ СЕГОДНЯ =

Приложение №3

Патент №2786480

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2786480

**Способ прогнозирования степени риска эрозии стенки
влагалища у женщин в пери- и постменопаузе после
оперативного лечения переднеапикального пролапса
тазовых органов с применением полипропиленового
сетчатого протеза**

Патентообладатель: *федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования "Башкирский
государственный медицинский университет" Министерства
здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Яцук Альфия Галимовна (RU), Берг Полина Андреевна
(RU), Нафтулович Раиса Аркадьевна (RU), Попова Елена
Михайловна (RU)*

Заявка № 2022116247

Приоритет изобретения 16 июня 2022 г.

Дата государственной регистрации

в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 21 декабря 2022 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 16 июня 2042 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

документ подписан электронной подписью
Сертификат 68b-00077e14c32102944ebd24145d5c7
Подпись: *Зубов Юлий Сергеевич*
Действителен с 02.10.22 по 26.05.2031

Ю.С. Зубов