

Берг Полина Андреевна

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

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Уфа – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Ящук Альфия Галимовна

Официальные оппоненты:

Аполихина Инна Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая отделением эстетической гинекологии и реабилитации;

Ищенко Анатолий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского.

Ведущая организация: Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения Московской Области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского»

Защита диссертации состоится «__» ___2024 г. в __: __ часов на заседании диссертационного совета 21.2.004.02 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (<https://bashgmu.ru>) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Автореферат разослан «_____» _____2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Валеев Марат Мазгарович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы 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% (Deng T. et al., 2016; Herman H.G. et al., 2019; Kim T.Y., Jeon M.J., 2020; Мгелиашвили М.В. и др., 2021; 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 развития имплант-

ассоциированных осложнений с целью проведения данной группе женщин оперативного вмешательства с минимальными рисками этого вида 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 соавт. (2022) и Ф. Heumann и соавт. (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 полипропиленовым сетчатым протезом (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 исследования. 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 значимость 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.

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 в практику. Результаты исследования внедрены и используются в практической работе гинекологического отделения ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова (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).

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы доложены на: 3-м Всероссийском научно-практическом Конгрессе с международным участием «Инновации в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» (Санкт-Петербург, 2021); Республиканской конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Уфа, 2022); XV Региональном научно-образовательном форуме «Мать и дитя» в конкурсе молодых ученых (Уфа,

2022); II Евразийском конгрессе урологов (Уфа, 2023); конкурсе молодых ученых «Репродуктивная медицина: взгляд молодых – 2023» в рамках V Общероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов «Оттовские чтения» (Санкт-Петербург, 2023).

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).

Публикации. 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.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 160 страницах печатного 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.

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). Пациентки на данный этап были набраны после гинекологического осмотра по истечению от 1,5 до 10 лет после оперативного лечения ПТО с проведением гистерэктомии (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). На этом этапе были выявлены основные факторы риска форми-

рования 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. На второй этап были набраны пациентки с переднеапикальным ПТО по классификации POP-Q III–IV стадии; с высоким риском ЭСОВ по согласно способу прогнозирования степени риска развития ЭСОВ. Критериями исключения из диссертационного исследования были соматические заболевания в стадии декомпенсации, отсутствие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

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 развития эрозии слизистой оболочки влагалища с применением титанового сетчатого протеза в сравнении с полипропиленовым сетчатым протезом. Определены дополнительные значимые клинические и диагностические факторы риска развития 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 с помощью пакета современных программ STATISTICA 10.0 и EViews 12.0, SPSS.

Исследование проведено с разрешения Этического комитета ФГБОУ ВО БГМУ (протокол № 1 от 18.01.2023 г.).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Из современных информационных методов были применены следующие: анализ клинико-anamнестических данных, показателей лабораторных и инстру-

ментальных методов исследования пациенток, а также ретро- и проспективный анализ историй болезни, данных анамнеза пациенток, получивших плановое хирургическое лечение переднеапикального ПТО.

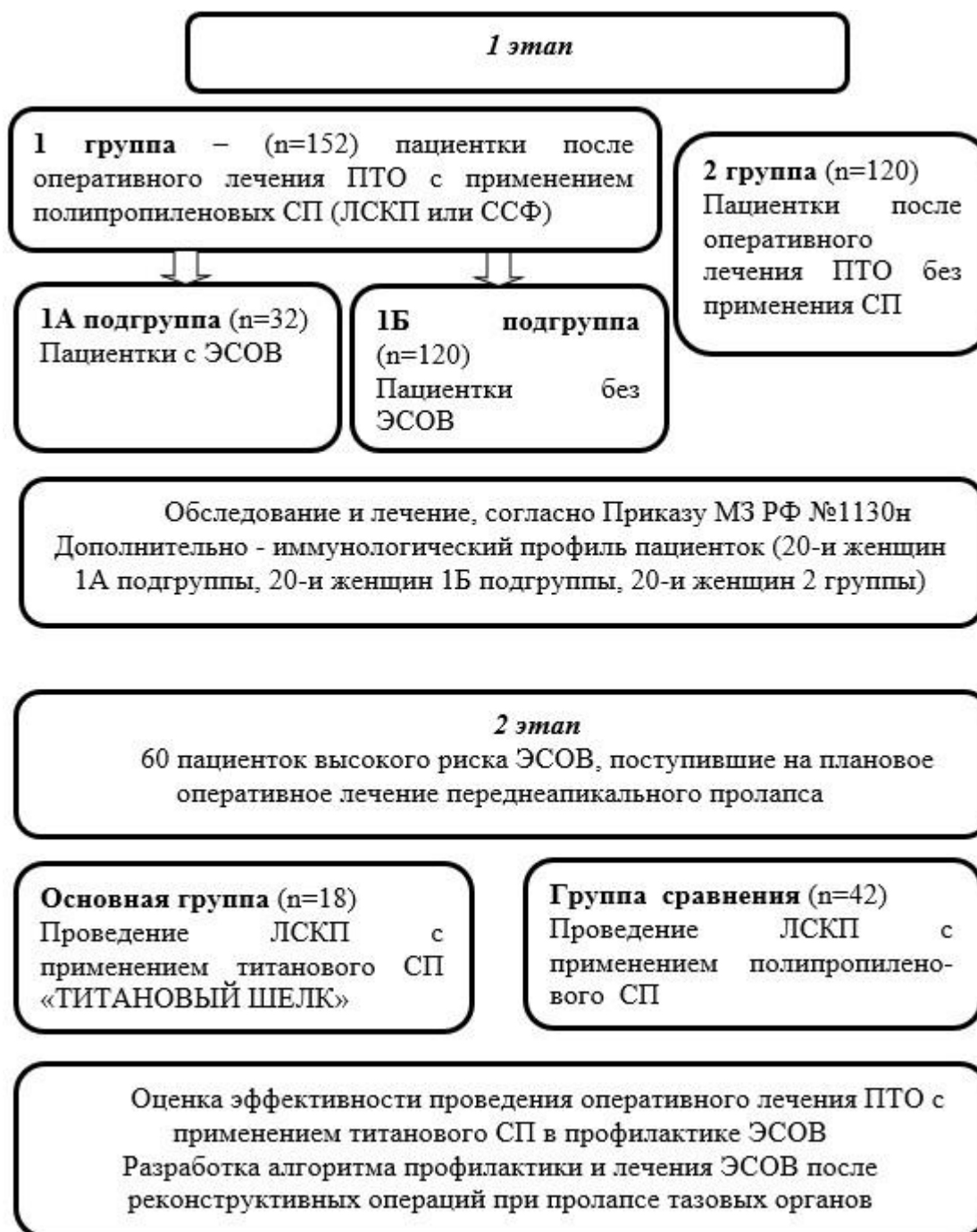


Рисунок 1 – Дизайн диссертационного исследования

Из эмпирическо-теоретических методов в диссертационной работе использовались следующие: методы аналогии, анализа, дедукции и индукции.

У всех пациентов было получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В подгруппе 1А у всех пациенток была диагностирована ЭСОВ, что позволило их определить в эту подгруппу. На первом этапе диссертационного исследования 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. Также необходимо отметить, что у 24/32 (75,0%) пациенток с ЭСОВ был диагностирован рецидив пролапса тазовых органов. А в подгруппе 1Б без ЭСОВ рецидив ПТО был выставлен 66 женщинам (9,3%), что значительно меньше, чем у пациенток подгруппы 1А ($p < 0,001$) (Рисунок 2).

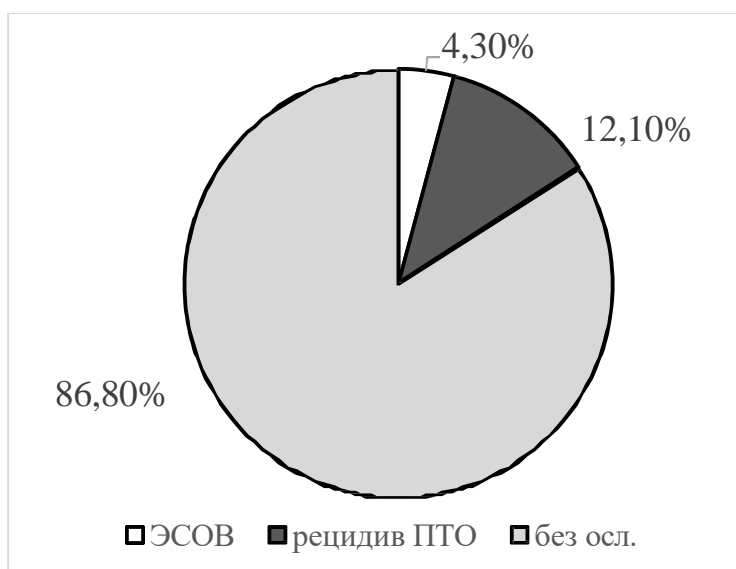


Рисунок 2 – Частота выявления послеоперационных осложнений у пациенток первого этапа диссертационного исследования

У 30 женщин после неэффективности консервативного лечения ЭСОВ были проведены иссечение видимой части полипропиленового СП и сакроспинальная фиксация без применения СП при рецидиве ПТО у 24 женщин 1 А подгруппы. Билатеральная сакроспинальная фиксация была проведена под нейроаксиальными методами обезболивания пациенткам с наличием сопутствующего осложнения – рецидива ПТО, которая заключалась в проведении подвешивания

культы 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.

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).

В момент оперативного лечения ПТО в пременопаузе находились 18 женщин подгруппы 1А, что составило 56,2%, 28 женщин 1Б подгруппы и 26 пациенток 2-й 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.

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. Роды в возрасте более 35 лет имели 12 женщин 1А подгруппы (37,5%), 16 женщин подгруппы 1Б (13,3%), 18 женщин 2-й 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-й 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-й группы (37,5%).

Анализ акушерского анамнеза женщин 1 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-й 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.

У 20 женщин 1А подгруппы, 20 женщин 1Б подгруппы, 20 женщин 2-й группы (выбраны методом простой рандомизации) была проанализирована экспрессия гена провоспалительного цитокина TNF- α в клетках, дифференцированных в макрофаги, М1-подобные и М2-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 таких в 1Б подгруппе, $p=0,71$ (Рисунок 3). 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-й группы.

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).

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

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) (Таблица 1).

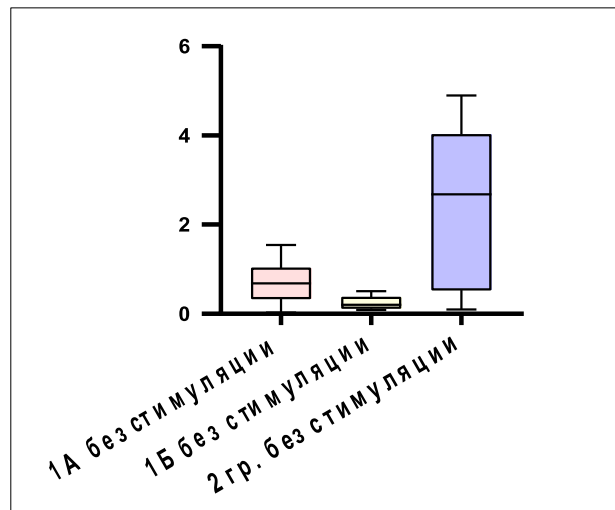


Рисунок 3 – Относительный уровень экспрессии гена TNF- α в модельной системе макрофагов без стимуляции, культивируемых в присутствии сетчатого протеза *in vitro*

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

На основании результатов бинарной логистической регрессии было выполнено построение шкалы прогнозирования формирования эрозии вагинальной стенки после проведения операции при пролапсе тазовых органов с использованием полипропиленового сетчатого протеза (Таблица 2) 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.

Таким образом, повышение риска развития ЭСОВ 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.

Таблица 1 – Расчет риска развития 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
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

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

Цель **второго этапа** диссертационного исследования – снижение частоты эрозии слизистой оболочки влагалища у женщин группы высокого риска развития осложнения.

Во второй этап диссертационного исследования, согласно вышеназванной шкале, были набраны пациентки с высоким риском ЭСОВ. Наилучшую эффек-

тивность 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.

Таблица 2 – 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
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

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.

Все пациентки, вошедшие во второй этап диссертационного исследования, имели высокую степень риска развития эрозии слизистой оболочки влагалища, согласно шкале прогнозирования риска развития ЭСОВ, 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 не выявлено.

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 4). Далее выполняли переднюю, заднюю кольпоперинеоррафию, леваторопластику. Вторым этапом – лапароскопическим – фиксировали проксимальный конец сетчатого протеза к надкостнице мыса крестца в области I и II крестцовых позвонков, выполняли перитонизацию сетчатого протеза.

Продолжительность операции в основной группе составила 159,0 (150,0; 178,0) минут, а в группе сравнения – 167,0 (145,0; 180,0) минут, значимых различий по этому показателю между группами не выявлено $p=0,86$.

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 ($p<0,001$).

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 ($p=0,003$).

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.

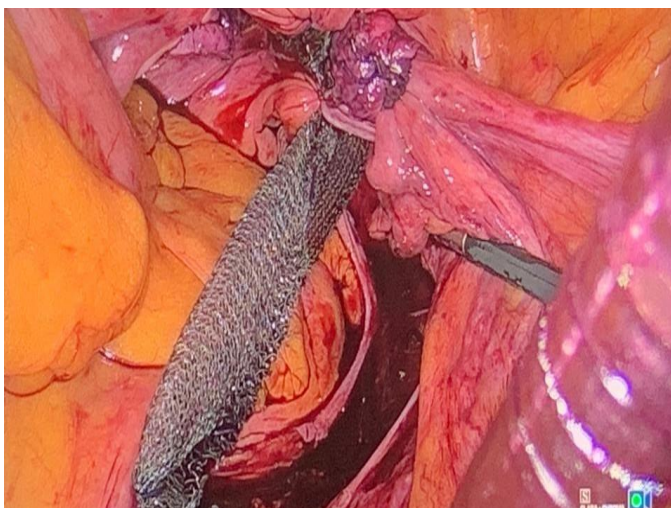


Рисунок 4 – Свободный проксимальный конец титанового сетчатого протеза в брюшной полости до этапа промонтофиксации

Титановый сетчатый протез клинически не вызвал 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.

У одной пациентки основной группы (5,6%) через 16 месяцев после оперативного лечения появились жалобы на дискомфорт во влагалище во время полового акта, дискомфорт полового партнера и ощущение чувства 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 1 мг в течение 3 месяцев (1 аппликация в сутки в течение первых 4-х недель, затем 2 месяца 2 раза в неделю), которое было признано эффективным. Через 3 месяца после диагностирования данного имплант-ассоциированного осложнения симптомы исчезли, а при осмотре не было выявлено эрозированной слизистой влагалища.

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% ($p=0,048$).

Таким образом, доказана эффективность применения титанового сетчатого протеза «ТИТАНОВЫЙ ШЕЛК» в профилактике развития эрозии слизистой оболочки влагалища у пациенток высокого риска развития данного имплант-ассоциированного осложнения с пролапсом тазовых органов в сравнении с применением полипропиленового сетчатого протеза.

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 (Рисунок 5).

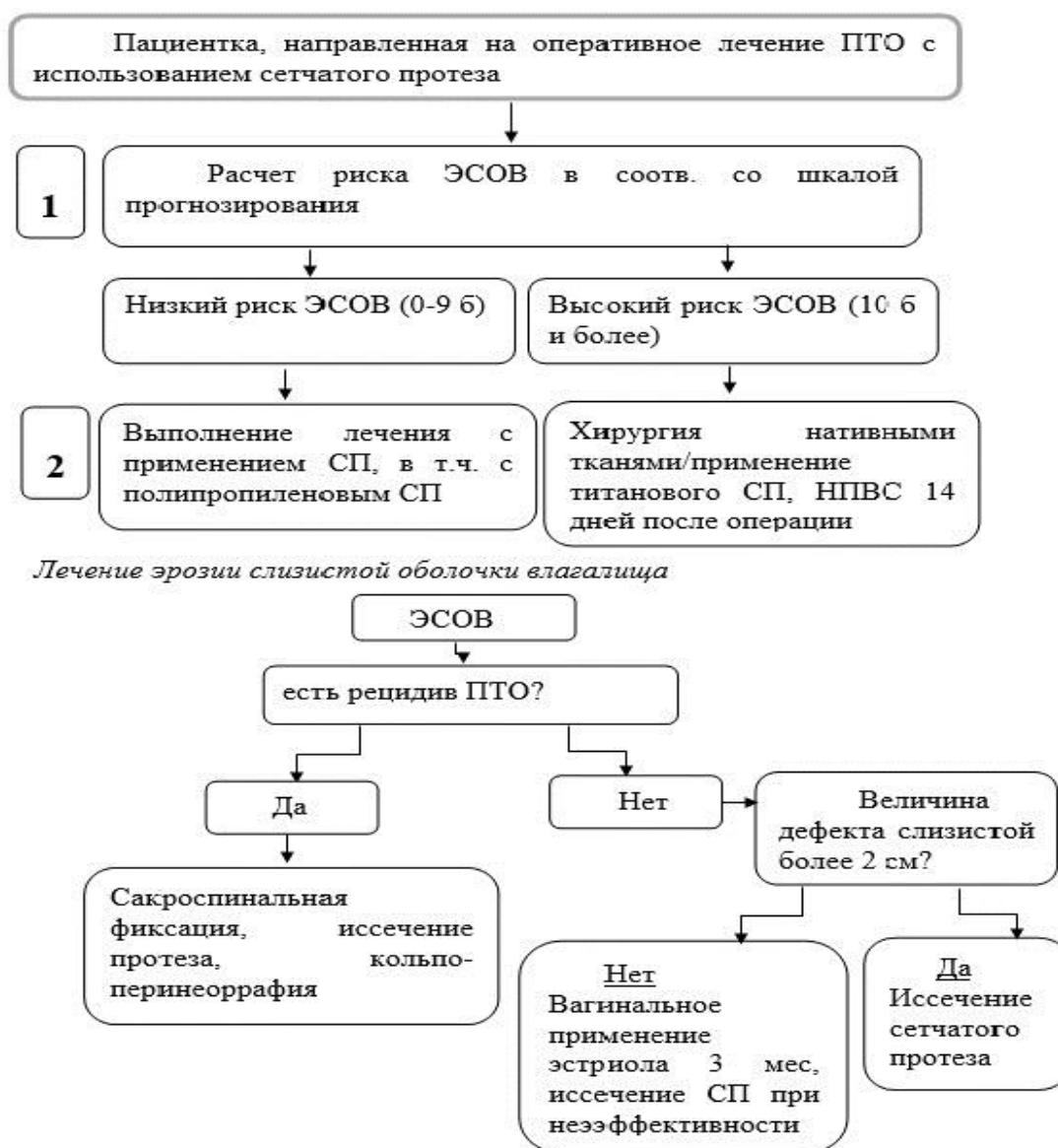


Рисунок 5 – Алгоритм профилактики и лечения эрозии слизистой оболочки влагалища после реконструктивных операций при пролапсе тазовых органов

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 актуальными клиническими рекомендациями «Воспалительные болезни шейки матки, влагалища и вульвы», 2021 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 пациенток поможет подобрать наиболее эффективную методику для каждого конкретного случая и повысить качество жизни женщин с данной патологией.

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 сакропинальной 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 не-

делю), при неэффективности лечения – провести оперативное лечение (иссечение тканей синтетического эндопротеза).

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Ящук, А. Г. Анализ взаимосвязи гипертонической болезни с тазовым пролапсом и его осложнениями / А. Г. Ящук, И. И. Мусин, П. А. Берг // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2021. – № S1. – С. 89-90.

2. Анализ эффективности выбора оптимального метода хирургического лечения пролапса гениталий / И.И. Мусин, А.Г. Ящук, М.Ф. Урманцев, Э.А. Берг, А.Р. Молоканова, П.А. Берг // **Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.** – 2022. – Т. 9, № 1. – С. 49-55. – DOI 10.17816/2313-8726-2022-9-1-49-55.

3. Пролапс органов малого таза: факторы риска и возможности профилактики / П.А. Берг, А.Г. Ящук, И.И. Мусин [и др.] // **Медицинский вестник Башкортостана.** – 2022. – Т. 17, № 1 (97). – С. 83-88.

4. Перспективы менопаузальной гормональной терапии у женщин с генитальным пролапсом / А.Г. Ящук, И.И. Мусин, Р.А. Нафтулович, Л.А. Даутова, Е.М. Попова, П.А. Берг [и др.] // **Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.** – 2022. – Т. 10, № 3 (37). – С. 36-40. – DOI 10.33029/2303-9698-2022-10-3-36-40.

5. Новые подходы в изучении факторов риска и лечении имплант-ассоциированных осложнений при пролапсе тазовых органов / П.А. Берг, И.И. Мусин, А.Г. Ящук [и др.] // **Гинекология.** – 2022. – Т. 24, № 1. – С. 65-68. – DOI 10.26442/20795696.2022.1.201362.

6. Отдаленные результаты хирургического лечения пролапса тазовых органов с применением сетчатого протеза / П.А. Берг, И.И. Мусин, А.Г. Ящук [и др.] // **Акушерство и гинекология.** – 2022. – № 11. – С. 141-147.

Патент

7. 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 : патент № RU 2786480 С1 Российская Федерация от 21.12.2022 / Ящук А.Г., Берг П.А., Нафтулович Р.А., Попова Е.М. – Заявка № 2022116247 от 16.06.2022.

Список сокращений и условных обозначений

СП – сетчатый протез

ПТО – пролапс тазовых органов

ЭСОВ – эрозия слизистой оболочки влагалища

TNF- α – фактор некроза опухоли- α

БЕРГ ПОЛИНА АНДРЕЕВНА

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

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать 26.04.2024 г.

Отпечатано на ризографе с готового оригинал-макета,
представленного авторами.

Формат 60×84/16. Гарнитура Times New Roman.

Усл. печ. л. 1,4. Уч. изд. л. 1,2.

Тираж 100 экз. Заказ №.....

ООО «Типография ФЕНИКС»

450054, РБ, г. Уфа, пр-т Октября, д. 71/1.

т. +7 (347)246-90-23.

