

Лазукина Мария Валерьевна

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

14.01.01 — Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Челябинск - 2020

Работа выполнена в отделении гинекологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Михельсон Анна Алексеевна

Официальные оппоненты:

Попов Александр Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», отделение эндоскопической хирургии, руководитель

Оразов Мекан Рахимбердыевич – доктор медицинских наук, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, профессор

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2021 г. в ____ часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.047.04 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: г. Челябинск, ул. Воровского, 64

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте <http://www.chelsma.ru>

Автореферат разослан «_____» _____

Ученый секретарь

объединенного диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Казачкова Элла Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

В настоящее время многие страны мира стоят перед серьезной социальной и медицинской проблемой - инверсией возрастной пирамиды, что обусловлено увеличением продолжительности жизни [2,10].

В России, согласно данным, представленным Росстатом, в 2016 году население женщин в возрасте от 45 лет и старше составило более 32 миллионов человек. В возрастной группе женщин старше 50 лет частота пролапса гениталий (ПГ) достигает 50-78%, и, как правило, сочетается с различными урогенитальными нарушениями, возрастающими до 80% в постменопаузе (Сметник В.П. Генитоуринарный менопаузальный синдром: новый термин, обоснование и дискуссия. Акушерство и гинекология. 2016. № 4. С. 7–10; Радзинский В.Е. Оразов М.Р., Токтар Л.Р. Перинеология. Эстетическая гинекология. Редакция журнала StatusPraesens, 2020. 416 с.)

Операции с использованием сетчатых имплантатов в настоящее время занимают лидирующие позиции в коррекции ПГ тяжелой степени (Попов А.А., Краснопольская И.В., Федоров А.А., Коваль А.А., Тюрина С.С., Ефремова Е.С. Современные сетчатые импланты в хирургии генитального пролапса. Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2018. № 3-4. С. 57–58; Juliato C.R., Santos Júnior L.C., Haddad J.M., Castro R.A., Lima M., Castro E.B. Mesh surgery for anterior vaginal wall prolapse: a meta-analysis. Rev Bras Ginecol Obstet. 2016. №38(7).P.356-64).

Патогенетически оправдано лечение ПГ в виде экстраперитонеального неофасциогенеза – замещения утраченной фасции сетчатым имплантатом, который выполняет роль разрушенной фасции и охватывает центральные и боковые фасциальные дефекты. Современные данные, полученные в результате анализа многоцентровых исследований, указывают на очевидную целесообразность применения синтетических эндопротезов в хирургическом лечении ПГ в переднем компартменте тазового дна, так как это снижает риск рецидива более чем в 3 раза по сравнению с традиционными методиками (Duraes M., Panel L., Cornille A., Courtieu C. Long-term follow-up of patients treated by transvaginal mesh repair for anterior prolapse. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018. №230. P.124-129).

Многие хирурги, занимающиеся проблемой тазового дна, описывают различный процент осложнений, связанных с использованием синтетических материалов от 5% до 35% случаев (Беженарь В.Ф., Паластин П.М., Толибова Г.Х.

Эрозии влагалища в отдаленные сроки после постановки синтетических имплантатов при гинекологических операциях. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 10.С. 17–21; Kowalik C.R., Lakeman M.E., de Kraker A.T., Roovers J.P. Effects of mesh-related complications in vaginal surgery on quality of life. Int Urogynecol J. 2019.№30 (7). P.1083-1089)

Самые специфичные имплантат-ассоциированные осложнения — это эрозии слизистой оболочки влагалища в области установки синтетической сетки, сморщивание и протрузия протеза, сопровождающиеся ощущением инородного тела во влагалище. Осложнения после оперативного лечения, как правило, обусловлены недостаточной регенерацией тканей, связанной, в свою очередь, с теми же факторами, которые привели к ПГ.

Поэтому вопрос об изучении факторов риска формирования эрозии слизистой оболочки влагалища после установки сетчатого имплантата у женщин с ПГ в постменопаузе позволит прогнозировать возникновение имплантат-ассоциированных осложнений на этапе до операции, что будет способствовать улучшению исходов хирургического лечения.

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

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

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

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

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

Методология и методы исследования

В данной работе применялась общенаучная методология, основанная на системном подходе с использованием общенаучных и специфических методов исследования. При проведении настоящего исследования использовался комплексный подход, включающий в себя клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы. Все исследования выполнены согласно требованиям российских и международных законодательных актов об юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека.

Выбор использованных в работе методов исследования определялся в соответствии с отраслевыми стандартами обследования в акушерстве, рекомендациями по лабораторной диагностике и статистическими исследованиями.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Обоснованность выводов и достоверность диссертационного исследования подтверждена достаточным объемом выборок клинических исследований, корректным анализом и интерпретацией полученных результатов, статистической обработкой данных, соблюдением принципов доказательной медицины. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на заседаниях проблемной комиссии и Ученого совета ФГБУ «НИИ ОММ» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также на III Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: уральские чтения» (Екатеринбург, 2017); на IV Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. Весенние чтения» (Москва, 2019); на IV Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: Уральские чтения» (Екатеринбург, 2019); на Всероссийской конференции «Междисциплинарные аспекты репродуктивной медицины» Международный форум Университетской науки; на VI конгрессе акушеров-гинекологов УФО с международным участием «Инновации в перинатальной и репродуктивной медицине» (Екатеринбург, 2019); на 13 Конгрессе Европейского общества гинекологов (Вена, 2019), на VII конгрессе акушеров-гинекологов УФО в дистанционном режиме «Женское здоровье: от рождения до менопаузы»

(Екатеринбург, 2020). Основные положения диссертации обсуждены на заседаниях Ученого Совета ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Министерства здравоохранения Российской Федерации (2017, 2018, 2019).

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

Положения, выносимые на защиту

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

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

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

Научная новизна

Впервые комплексно оценены клинико-анамнестические и молекулярно-биологические факторы риска формирования имплантат-ассоциированных осложнений у женщин с генитальным пролапсом III-IV стадии по POP-Q в

постменопаузе после хирургической коррекцией пролапса гениталий влагалищным доступом.

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

Практическая значимость полученных результатов исследования заключается в том, что обоснована необходимость применения местной гормональной терапии в сочетании с лактобактериями в качестве, как предоперационной подготовки, так и в послеоперационном периоде у женщин группы высокого риска по формированию имплантат-ассоциированных осложнений. Определена наиболее эффективная схема предоперационной подготовки слизистой оболочки влагалища перед реконструктивно-пластическими операциями с использованием синтетических имплантатов, которая заключается в интравагинальном введении капсул, содержащих 0,2 мг эстриола, 2 мг прогестерона, *Lactobacillus casei rhamnosus* $2 \cdot 10^7$ КОЕ. До операции в течение 1 месяца по 2 капсулы 1 раз в сутки в течение 20 дней, далее 1 капсула 1 раз в сутки в течение 10 дней. После оперативного лечения продолжение терапии по схеме 1 капсула 1 раз в сутки в течение 2 месяцев.

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

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

Внедрение результатов исследования в практику

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

Издано учебное пособие «Современный взгляд на хирургическое лечение генитального пролапса» (ISBN 978-5-89918-057-6, Екатеринбург, 2019).

Полученные результаты исследования внедрены в работу ФГБУ «НИИ ОММ» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Екатеринбург). Результаты исследования используются в педагогическом процессе по программам аспирантуры и ординатуры ФГБУ «НИИ ОММ» Министерства здравоохранения Российской Федерации и кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

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

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 145 страницах печатного текста, иллюстрирована 34 рисунками и 35 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 190 источников, из которых 92 отечественные и 98 зарубежные источники.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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

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

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

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

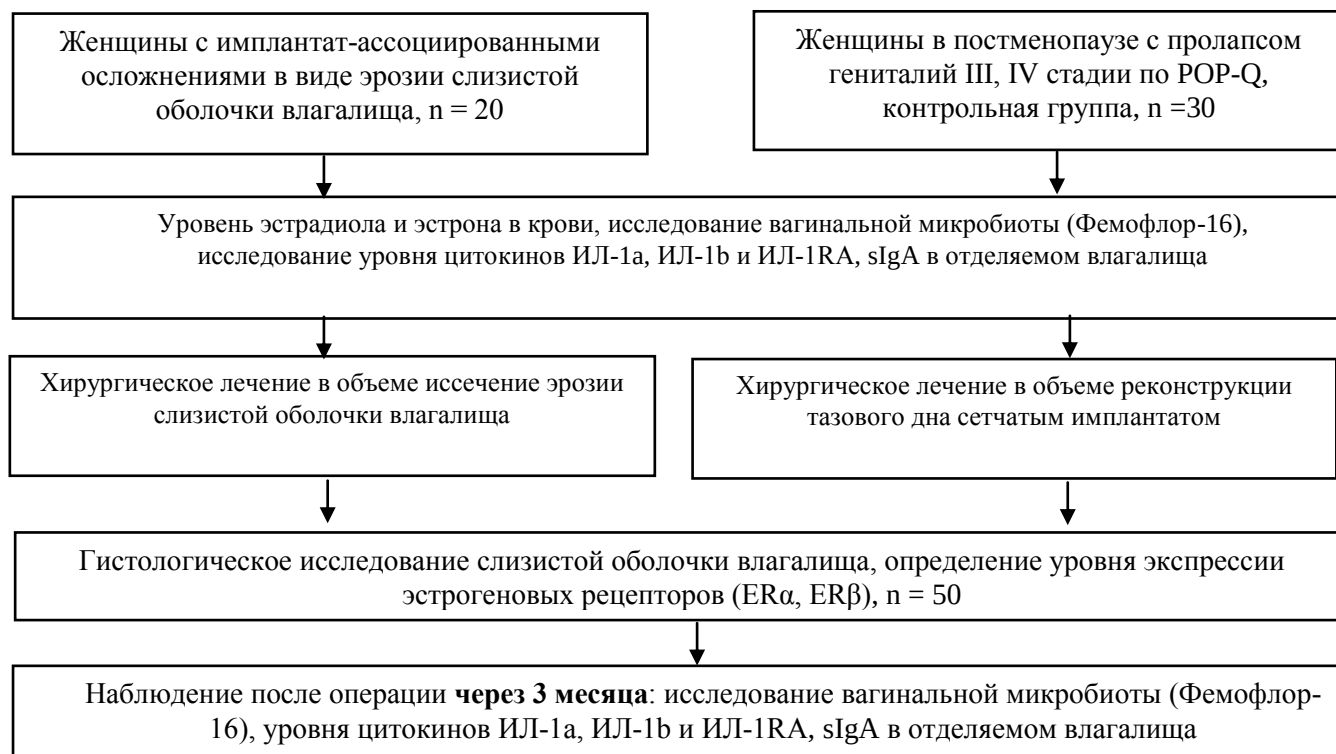


Рисунок 1 – Дизайн 1 этапа исследования



Рисунок 2 – Дизайн 2 этапа исследования

Для достижения цели и поставленных задач нами были использованы следующие методы:

1. Клинико-анамнестическое обследование. Сбор анамнеза и общеклиническое исследование: проводился сбор соматического, акушерско-гинекологического анамнеза, оценка стадии ПГ по классификации POP-Q.
2. Иммуноферментный анализ. Исследование гормонального фона с определением уровня эстрадиола и эстрона в сыворотке крови, изучение уровня IL 1 α , IL 1 β , IL-1RA, sIgA.
3. Микробиологический метод. Диагностику микробиоценоза влагалища проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием набора реагентов «Проба НК» и «Фемофлор 16».
4. Гистологическое исследование. Для оценки морфологического состояния слизистой оболочки влагалища проводили световую (обзорную) микроскопию биоптатов стенки влагалища на микроскопе AxioPlan 2 («CarlZeissJena», Germany) с использованием цифровой фотокамеры.
5. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) слизистой оболочки влагалища: в образцах определяли уровень экспрессии рецепторов к эстрогеновым рецепторам- α (клон 6F-11), к эстрогеновым рецепторам- β (клон 6F-12).
6. Методы статистической обработки данных: статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием пакетов прикладных программ «Microsoft Office, Excel 2016», «STATISTICA 13».

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

Критерии исключения из исследования: онкологические заболевания; тяжёлая экстрагенитальная патология; стрессовая инконтиненция; сахарный диабет, преддиабет (в том числе при отборе пациенток на 1 этапе исследования); опущение задней стенки влагалища; патология матки, придатков, требующая выполнение органосохраняющей операции; использование заместительной гормональной терапии; отказ от подписания информированного согласия на участие в исследовании и использования биологического материала в научных целях.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение статистического сравнения возраста и антропометрических показателей обследуемых женщин не выявило достоверных различий. Группы сопоставимы по возрасту, росту, весу и ИМТ. Возраст обследуемых пациенток варьировал от 51 до 79 лет, средний возраст составил $62,23 \pm 0,58$ лет.

При изучении акушерского анамнеза женщин в исследуемых группах достоверных различий между количеством беременностей, родов, и прерываний беременности выявлено не было. При исследовании гинекологического анамнеза женщин групп наблюдения достоверно чаще была выявлена миома матки в группе женщин с эрозией слизистой оболочки влагалища 90% против 30% ($p < 0,05$), в то время как образования яичников в данной группе встречалось достоверно реже 35% против 83,3% ($p < 0,05$).

При сравнении возраста наступления менопаузы, а также длительности постменопаузы было выявлено, что у пациенток с имплантат-ассоциированными осложнениями длительность постменопаузы была достоверно больше, чем у пациенток группы контроля $14,15 \pm 1,64$ лет против $8,43 \pm 0,82$ лет ($p = 0,001$), при этом средний возраст наступления менопаузы был достоверно больше в контрольной группе $54,37 \pm 1,88$ лет против $50,75 \pm 1,29$ лет ($p = 0,002$).

При исследовании гормонального профиля пациенток выявлено статистически значимое снижение уровня эстрона и эстрадиола у женщин в группе с эрозией слизистой оболочки влагалища в сравнении с группой женщин без эрозии $45,24 \pm 5,68$ пг/мл против $76,22 \pm 8,61$ пг/мл ($p = 0,006$) и $23,51 \pm 5,85$ пг/мл против $40,40 \pm 4,18$ пг/мл соответственно ($p = 0,002$).

В группе женщин с имплантат-ассоциированным осложнением выявлен достоверно более высокий показатель провоспалительного цитокина ИЛ-1 β в сравнении с группой женщин без эрозии $16,99 \pm 5,74$ пг/мл против $4,81 \pm 7,23$ пг/мл ($p = 0,001$). Концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-1RA и sIgA A в вагинальном содержимом были достоверно ниже у женщин с эрозией слизистой оболочки влагалища, чем у женщин без нарушения целостности вагинального эпителия $1,07 \pm 0,76$ нг/мл против $18,24 \pm 10,75$ нг/мл ($p = 0,001$) и $0,13 \pm 0,12$ г/л против $0,33 \pm 0,26$ г/л ($p = 0,002$) соответственно [7]. При этом концентрация ИЛ-1 α статистически не отличалась у женщин с и без эрозией слизистой оболочки влагалища $15,54 \pm 0,12$ пг/мл и $17,72 \pm 1,43$ пг/мл ($p = 0,109$).

Проводя оценку морфологического состояния слизистой оболочки влагалища у женщин с имплантат-ассоциированным осложнением, были выявлены

следующие особенности: в 100% случаев (n=20) выявлена лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация, в 95 % случаев (n=19) определялось нарушение архитектоники всех слоев многослойного плоского эпителия (МПЭ), в 75 % случаев (n=15) - полнокровие и тромбоз сосудов микроциркуляторного русла, в 70% случаев (n=14) - гиалиноз соединительной ткани.

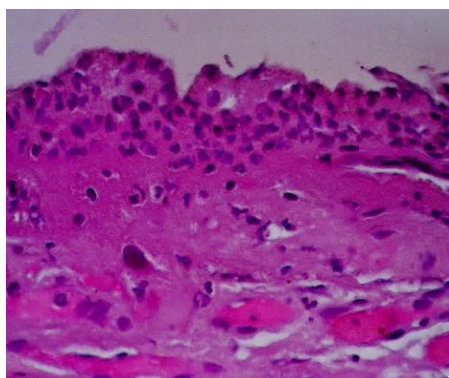


Рисунок 3 – Гиалиноз соединительной ткани. Окраска гематоксилином и эозином, световая микроскопия $\times 400$

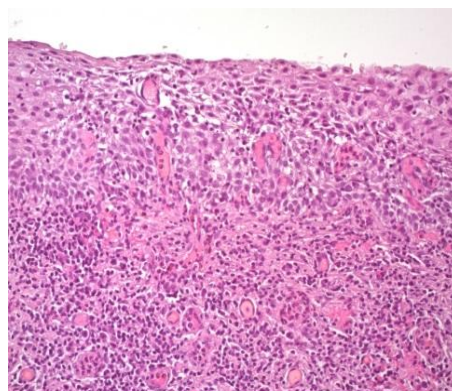


Рисунок 4 – Полнокровные сосуды. Окраска гематоксилином и эозином, световая микроскопия $\times 200$

После изучения микробиоты влагалища у женщин с осложнениями, обусловленными сетчатыми имплантатами, обнаружены выраженные дисбиотические изменения. У данного контингента больных в сравнении с женщинами контрольной группы, в отделяемом влагалища критически снижено количество общей бактериальной массы $3,68 \pm 1,48$ ГЭ/мл против $5,48 \pm 1,44$ ГЭ/мл ($p=0,001$), обнаружено преобладание *Lachnobacterium* spp. $3,15 \pm 1,41$ ГЭ/мл против $2,26 \pm 1,32$ ГЭ/мл ($p=0,029$) и *Atopobium vaginae* $2,50 \pm 1,63$ ГЭ/мл против $0,51 \pm 0,86$ ГЭ/мл ($p=0,001$) в кластере облигатно-анаэробной флоры, а также повышенное содержание дрожжеподобных грибов рода *Candida* spp. $3,06 \pm 1,43$ ГЭ/мл против $2,14 \pm 1,30$ ГЭ/мл ($p=0,025$).

На основании определения клинико-анамнестических предикторов у пациенток с ПГ III-IV стадии по ROR-Q в постменопаузе с использованием дискриминантного анализа было сформулировано правило прогноза возникновения эрозии влагалища, при проведении оперативного лечения с использованием сетчатого имплантата.

Основываясь на дискриминантном анализе, выведено правило прогноза, включающее наиболее информативные параметры, увеличивающие или уменьшающие риск имплантат-ассоциированного осложнения.

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

Где:

x_1 – концентрация ИЛ-1 β , пг/мл, x_2 – концентрация ИЛ-1RA, нг/мл,

x_3 – концентрация эстрадиола, пг/мл,

x_4 – длительность постменопаузы, лет

При $D > 0$ высокий риск возникновения эрозии слизистой оболочки влагалища при хирургической коррекции ПГ III-IV стадии по POP-Q в постменопаузе.

При $D \leq 0$ низкий риск возникновения эрозии слизистой оболочки влагалища при хирургической коррекции ПГ III-IV стадии по POP-Q в постменопаузе.

Проведен ROC-анализ разработанного правила прогноза возникновения эрозии слизистой оболочки влагалища, Специфичность метода составляет 98%, чувствительность – 94% (рисунок 5).

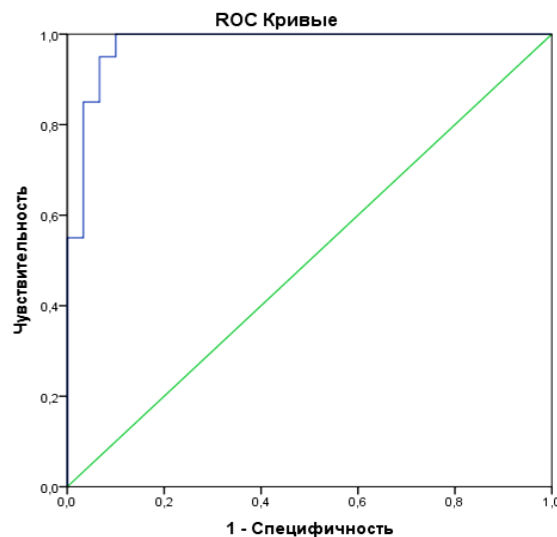


Рисунок 5 – Анализ ROC-кривой

Следующим этапом исследования было изучение влияния предоперационной подготовки с использованием локальных форм эстриола, прогестерона и лактобактерий на характеристики слизистой оболочки влагалища. При проведении гистологического исследования в группе женщин без предоперационной подготовки во всех биоптатах 100% ($n=20$) слизистой оболочки влагалища наблюдались морфологические признаки воспаления в виде плазмочитарно-лимфоцитарной инфильтрации. В то время как в 1 и во 2 группах мононуклеарная инфильтрация встречалась реже в 51,4 % ($n=18$) и 82,5 % ($n=29$) случаях соответственно [1].

Наряду с морфологическими признаками хронического воспалительного процесса в тканях слизистой оболочки влагалища определялись морфологические показатели дистрофических процессов. Внутриклеточный отек эпителиоцитов с

появлением в цитоплазме вакуолей наблюдался чаще в группе женщин, не получавших локальную предоперационную подготовку: в 1 группе в 54,3 % случаев, во 2 группе в 57,1% % случаев, в 3 группе в 90% случаев (рисунок 6) [11]. Изменения МПЭ с образованием акантотических тяжей, которые проявляются в виде увеличения числа рядов промежуточного слоя, наблюдалась во всех трех группах с примерно одинаковой частотой: в 1 группе в 37,1 % случаев, во 2 группе 34,3 % случаев, в 3 группе в 40% случаев (рисунок 7).

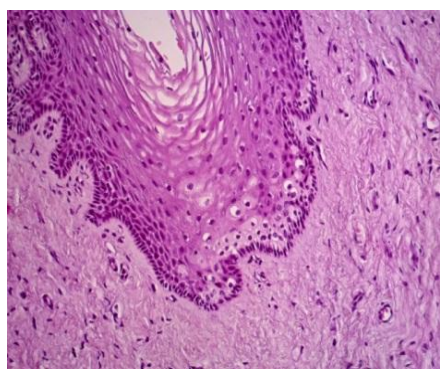


Рисунок 6 – Вакуольная дистрофия. Окраска гематоксилин и эозином, световая микроскопия x 200

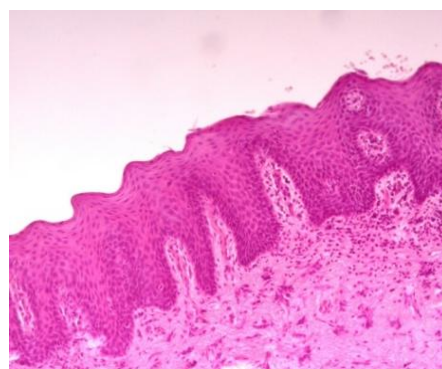


Рисунок 7 – Акантотические тяжи. Окраска гематоксилин и эозином, световая микроскопия x 200

При исследовании экспрессии ER α и ER β продемонстрировано достоверное увеличение уровня экспрессии эстрогеновых рецепторов во всех слоях вагинального эпителия у женщин 1 и 2 группы в сравнении с группой контроля [9] (таблица 1).

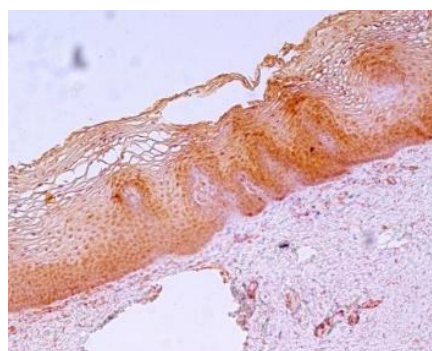


Рисунок 8 — Слабая экспрессия ER α в эпителии влагалища пациенток контрольной группы. ИГХ-метод с антителами к эстрогену α , увеличение $\times 200$



Рисунок 9 — Выраженная экспрессия ER α в МПЭ на фоне акантотических тяжей. ИГХ-метод с антителами к эстрогену α , увеличение $\times 200$.

При изучении структуры вагинальной микробиоты количество лактобациллярной флоры у пациенток 1 группы статистически значимо увеличилось в сравнении со 2 и 3 группами $6,64 \pm 0,18$ ГЭ/мл против $4,29 \pm 0,36$ ГЭ/мл ($p=0,01$); против $1,37 \pm 0,30$ ГЭ/мл ($p=0,01$). После оперативного лечения женщин уровень *Lactobacillus*

spp. в 1 группе были в пределах нормальных значений в сравнении с данными 2 и 3 групп, где данный показатель был резко снижен вплоть до полного отсутствия [5, 12].

Таблица 1 - ИГХ показатели экспрессии ER α и ER β в различных слоях МПЭ у женщин обследованных групп (H-score, M $\pm$ m, p)

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

При исследовании факультативно-аэробных микроорганизмов в группах наблюдения после выполнения операции, выявлено статистически значимое меньшее количество *Streptococcus* spp. в 1 группе в сравнении с 3 группой 2,80 $\pm$ 0,23 ГЭ/мл против 3,63 $\pm$ 0,18 ГЭ/мл (p=0,008), а также во 2 группе в сравнении с 3 группой 2,86 $\pm$ 0,27 ГЭ/мл против 3,63 $\pm$ 0,18 ГЭ/мл (p=0,023) [8].

При проведении сравнительного анализа количества облигатно-анаэробных микроорганизмов после операции на фоне проводимой предоперационной подготовки выявлены статистически значимые более низкие концентрации для таких микроорганизмов как *Eubacterium* spp., *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* (таблица 2). Сравнительная характеристика *Candida* spp. как до, так и после оперативного лечения в группах наблюдения выявила статистически значимое меньшее количество дрожжеподобных грибов в 1 группе в сравнении со 2 и 3 группой (таблица 2).

При сравнении показателей провоспалительных цитокинов в группах наблюдения содержание ИЛ-1 α и ИЛ-1 β в вагинальном содержимом после комплексной предоперационной подготовки половыми гормонами в сочетании с лактобактериями было достоверно ниже, чем у женщин с монотерапией эстриолом и у женщин без предоперационной подготовки (таблица 3). У пациенток 1 и 2 групп произошло статистически значимое увеличение концентрации противовоспалительного ИЛ-1RA 24,33 $\pm$ 1,93 нг/мл в 1 группе и 24,22 $\pm$ 2,08 нг/мл во 2 группе против 7,19 $\pm$ 1,32 нг/мл в 3 группе [3]. В вагинальном секрете отмечалось достоверное увеличение уровня sIgA у женщин, которым проведена подготовка вагинального эпителия с использованием половых гормонов и лактобактерий 0,66 $\pm$ 0,05 г/л против 0,36 $\pm$ 0,06 г/л и 0,33 $\pm$ 0,05 г/л [4].

Таблица 2 – Динамика показателей некоторых микроорганизмов теста «Фемофлор-16» до и после операции на фоне проведения разных видов локальной терапии

Показатель, ГЭ/мл	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Р-уровень до операции	Р-уровень после операции
	до операции (1)	после операции (2)	до операции (3)	после операции (4)	до операции (5)	после операции (6)		
<i>Eubacterium</i> spp.	3,49±0,33	1,12±0,14	3,84±0,26	2,16±0,29	4,25±0,23	3,30±0,21	p>0,05	p ₂₋₄ =0,002 p ₂₋₆ =0,001 p ₄₋₆ =0,004
<i>Gardnerella vaginalis</i>	3,99±0,37	2,93±0,24	3,88±0,28	3,94±0,33	4,36±0,29	3,78±0,30	p>0,05	p ₂₋₆ =0,036 p ₄₋₆ =0,020
<i>Atopobium vaginae</i>	0,51±0,16	0,57±0,20	1,17±0,26	0,96±0,25	1,05±0,26	1,70±0,28	p ₃₋₅ =0,046	p ₂₋₄ =0,052 p ₂₋₆ =0,002
<i>Candida</i> spp.	1,17±0,17	0,35±0,09	1,24±0,20	2,44±0,25	2,14±0,25	2,78±0,26	p ₁₋₅ =0,001 p ₃₋₅ =0,005	p ₂₋₄ =0,001 p ₂₋₆ =0,001

Через 3 месяца после оперативного лечения у женщин групп наблюдения в содержимом влагалища обнаружено отсутствие достоверных изменений ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-1RA у женщин обеих групп с проведенной локальной терапией между собой [6,13].

Таблица 3 – Динамика уровня цитокинов и sIgA в вагинальном содержимом у женщин с пролапсом гениталий в постменопаузе до и после оперативного лечения на фоне проведения разных видов локальной терапии, (M±m, p)

Показатели	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=35)	Группа 3 (n=30)	p-уровень
До оперативного лечения				
ИЛ-1 α, пг/мл	2,43±0,21	10,24±0,55	15,54±0,74	p ₁₋₂ =0,001, p ₁₋₃ =0,001, p ₂₋₃ =0,001
ИЛ-1β, пг/мл	4,99±0,86	11,33±1,60	7,19±1,32	p ₁₋₂ =0,001, p ₁₋₃ =0,158, p ₂₋₃ =0,054
ИЛ-1RA, нг/мл	24,33±1,93	24,22±2,08	18,24±1,96	p ₁₋₂ =0,970, p ₁₋₃ =0,031, p ₂₋₃ =0,043
sIgA, г/л	0,66±0,05	0,36±0,06	0,33±0,05	p ₁₋₂ =0,001, p ₁₋₃ =0,001, p ₂₋₃ =0,734
После оперативного лечения				
ИЛ-1 α, пг/мл	6,20±0,45	6,18±0,682	15,54±0,74	p ₁₋₂ =0,981, p ₁₋₃ =0,016, p ₂₋₃ =0,050
ИЛ-1β, пг/мл	16,65±1,50	12,81±1,55	6,36±1,11	p ₁₋₂ =0,079, p ₁₋₃ =0,001, p ₂₋₃ =0,002
ИЛ-1RA, нг/мл	21,23±1,70	25,63±2,06	21,07±1,88	p ₁₋₂ =0,103, p ₁₋₃ =0,951, p ₂₋₃ =0,112
sIgA, г/л	0,76±0,06	0,28±0,06	0,39±0,06	p ₁₋₂ =0,001, p ₁₋₃ =0,001, p ₂₋₃ =0,115

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Операции при ПГ III-IV стадии по POP-Q у женщин в постменопаузе, выполненные с использованием сетчатого имплантата, необходимо ассоциировать с более высоким риском развития послеоперационных осложнений в виде формирования эрозии слизистой оболочки влагалища. Проведенное исследование и полученные результаты позволили разработать алгоритм выбора тактики лечения женщин с ПГ III-IV стадии по POP-Q в постменопаузе на основе прогнозирования формирования имплантат-ассоциированных осложнений путем определения концентрации провоспалительных цитокинов влагалища, исследования уровня эстрадиола и определения длительности постменопаузы (рисунок 10).



Рисунок 10 – Алгоритм выбора тактики лечения женщин с пролапсом гениталий III-IV стадии по POP-Q в постменопаузе

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

Перспективами дальнейшей разработки темы является продолжение поиска эпигенетических предикторов развития эрозии слизистой оболочки влагалища у пациенток, перенесших хирургическое лечение пролапса гениталий с использованием сетчатого имплантата.

Дифференцированный подход к выбору предоперационной подготовки, объема оперативного лечения и прогнозирования имплантат-ассоциированных осложнений на этапе до операции позволит снизить число неблагоприятных исходов у женщин, перенесших хирургическое лечение ПГ III-IV стадии по POP-Q с применением сетчатого эндопротеза в постменопаузе.

ВЫВОДЫ

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

эрозии слизистой оболочки влагалища позволяет со специфичностью 98%, и чувствительностью 94 % определить группу риска по формированию данной патологии, тем самым улучшить исходы оперативного лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лазукина, М.В. Трёхкомпонентная терапия генитоуринарного менопаузального синдрома у пациенток с реконструкцией тазового дна сетчатым имплантатом / М.В. Лазукина, А.А.Михельсон // Материалы XII Международной (XXI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. – 2017. – Москва (тезисы) – С. 22.
2. Башмакова, Н.В. Дискуссионные вопросы предоперационной подготовки и ведения послеоперационного периода женщин с пролапсом гениталий (обзор литературы) / Н.В. Башмакова, А.А. Михельсон, М.В.Лазукина, О.А.Мелкозёрова, Д.В. Полянин // Лечение и профилактика. – 2018. –№ 2. – С.43-47.
3. Михельсон, А.А. Трёхкомпонентная локальная терапия генитоуринарного менопаузального синдрома у женщин с хирургической коррекцией

пролапса гениталий /А.А. Михельсон, М.В. Лазукина, О.А. Мелкозёрова, Д.В. Полянин // Российский вестник акушера-гинеколога – 2019. –Т. 19 (№ 2). – С.76-82.

4. Лазукина, М.В. Альянс гормонов и лактобактерий в терапии генитоуринарного менопаузального синдрома у женщин с хирургической коррекцией пролапса гениталий/ М.В. Лазукина, А.А. Михельсон, О.А. Мелкозёрова // Материалы научно-практической конференции «Современные тренды развития репродуктивной и перинатальной медицины». – 2018. – Екатеринбург (тезисы). – С. 58-61.
5. **Лазукина, М.В. Оценка вагинальной микробиоты у женщин с хирургической коррекцией пролапса гениталий / М.В. Лазукина, А.А. Михельсон, Г.Н. Чистякова, О.А. Мелкозёрова, И.И. Ремизова// Лечение и профилактика. – 2019. –Т.9(№ 2). – С.22-26.**
6. Лазукина, М.В. Локальная многокомпонентная терапия генитоуринарного синдрома у женщин с хирургической коррекцией пролапса гениталий сетчатым имплантатом / М.В. Лазукина, А.А. Михельсон // Материалы научно-практической конференции «Перинатальная медицина – от истоков к современности», посвященная 140-летию ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России.– 2018. – Екатеринбург (тезисы) – С. 35-37.
7. Лазукина, М.В. Трёхэтапная терапия вагинального здоровья у женщин с пролапсом гениталий/ М.В. Лазукина, А.А. Михельсон // Материалы ХLI Итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова– 2019. – Москва (тезисы) – С.31-33.
8. Лазукина, М.В. Изучение вагинальной микробиоты у женщин с хирургической коррекцией пролапса гениталий в постменопаузе / М.В. Лазукина, А.А. Михельсон, Г.Н. Чистякова, О.А. Мелкозёрова, И.И. Ремизова // Материалы V Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвященной 75-летию Победы в Великой Отечественной войне, 90-летию УГМУ и 100-летию медицинского образования на Урале. – 2020. – Екатеринбург (тезисы)— Том 1. – С.7-13.
9. **Лазукина, М.В. Влияние предоперационной подготовки на архитектуру влагалища женщин с пролапсом гениталий тяжелой степени в постменопаузе / М.В. Лазукина, А.А. Михельсон, Н.В. Башмакова, О.А. Мелкозёрова, Г.Н. Чистякова, А.А. Гришкина // Гинекология. Влияние предоперационной подготовки на архитектуру влагалища женщин с**

пролапсом гениталий тяжелой степени в постменопаузе. – 2020. – Т.22 (№ 4). – С.43-47.

10. **Лукьянова, К.Д. Дисфункция тазового дна- старая проблема, требующая современных решений / К.Д. Лукьянова, А.А. Михельсон, О.А. Мелкозёрова, М.В. Лазукина// Лечение и профилактика. – 2020. –Т.10 (№ 1). – С.66-73.**
11. **Лазукина, М.В. Влияние предоперационной подготовки на архитектуру влагалища женщин с пролапсом гениталий тяжелой степени в постменопаузе / М.В. Лазукина, А.А. Михельсон // Материалы VI научно-практической конференции акушеров-гинекологов УФО в дистанционном режиме «Малышевские чтения. Демографические вызовы современности в условиях пандемии COVID19» образовательный семинар «Репродуктивное здоровье в условиях новой коронавирусной инфекции». – 2020. – С – 49-50. - Екатеринбург.**
12. **Способ комплексной предоперационной подготовки и послеоперационного ухода за пациентами с хирургической коррекцией пролапса гениталий на основе применения локальных форм половых гормонов, лактобактерий и гиалуроновой кислоты: пат. на изобретение 2720241 С1 Рос. Федерация: МПК: G01N 31/565 (2020.02) / А.А. Михельсон, М.В. Лазукина; патентообладатель ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России № 2019117410; заявл. 05.06.2019г; опубл. 28.02.2020г, Бюл. № 7.**
13. **Михельсон А.А., Современный взгляд на хирургическое лечение генитального пролапса: учебное пособие / А.А. Михельсон, М.В. Лазукина, Д.В. Полянин, Г.Н. Чистякова, – Екатеринбург, 2019. – 87с. ISBN 978_5_89918_057_6.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИГХ – иммуногистохимическое исследование
 ИЛ-1 α – интерлейкин-1 альфа
 ИЛ-1 β – интерлейкин-1 бета
 ИЛ-1RA – антагонист интерлейкина-1
 ИМТ – индекс массы тела
 МПЭ – многослойный плоский эпителий
 ПГ – пролапс гениталий
 ER α – рецептор к эстрогену альфа
 ER β – рецептор к эстрогену бета
 POP-Q – Pelvic Organ Prolapse Quantification
 sIgA –секреторный иммуноглобулин А

Лазукина Мария Валерьевна

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

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук