

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

На правах рукописи

**ПАЛАСТИН**

**Петр Михайлович**

**ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ ЭРОЗИЙ СТЕНКИ ВЛАГАЛИЩА  
ПРИ КОРРЕКЦИИ ГЕНИТАЛЬНОГО ПРОЛАПСА  
СИНТЕТИЧЕСКИМИ ИМПЛАНТАТАМИ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Беженарь Виталий Федорович

доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
Глава 1 СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПРОЛАПСА ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ И СТРЕССОВОГО НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ. ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	26
1.1 Хирургические методы коррекции генитального пролапса с использованием сетчатых имплантатов.....	26
1.2 Имплантат-ассоциированные осложнения .....	33
1.3 Клинико-экспериментальные исследования биосовместимости сетчатых имплантатов .....	40
Глава 2 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ И ПРОЛЕЧЕННЫХ ПАЦИЕНТОК.....	43
2.1 Краткое описание операций, выполненных, для лечения стрессового недержания мочи и пролапса тазовых органов.....	45
2.2 Течение послеоперационного периода .....	46
Глава 3 ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ .....	50
3.1 Комплексная визуальная оценка состояния анатомической области имплантации .....	56
Глава 4 РЕАКЦИЯ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА НА ВВЕДЕНИЕ ПОЛИПРОПИЛЕНОВОГО СИНТЕТИЧЕСКОГО ИМПЛАНТАТА (экспериментальное исследование).....	62
Глава 5 ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭРОЗИИ СТЕНКИ ВЛАГАЛИЩА .....	66
5.1 Результаты гистологического исследования .....	67
5.2 Результаты иммуногистохимического исследования .....	72
Глава 6 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	79
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	96
ВЫВОДЫ .....	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	102
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	119

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Распространённость пролапса тазовых органов (ПТО) у женщин составляет от 15 до 30% [5, 22]. Симптомы стрессового недержания мочи (СНМ) встречаются примерно у 38% женщин, проживающих в Российской Федерации [3, 28]. При этом в постменопаузе за счёт гипоэстрогении частота ПТО увеличивается до 50-78%, а сочетание данной патологии с СНМ достигает 70,1% [92, 125].

Несмотря на многолетнюю историю вопроса хирургической коррекции ПТО и СНМ, применение большого количества различных оперативных вмешательств, остается очевидной их недостаточная эффективность [53]. Прогресс в данном направлении появился с возникновением «Интегральной теории недержания мочи», которая упорядочила накопленные знания об анатомии и функции мышечно-фасциального аппарата тазового дна и определила структуры, «ответственные» за возникновение тех или иных патологических состояний органов малого таза [127]. В хирургическом лечении ПТО и СНМ наступила эра широкого использования различных синтетических материалов – имплантатов [47, 58, 106]. В настоящее время применение синтетических имплантатов многими авторами признано фактически «золотым стандартом» хирургического лечения СНМ и ПТО у женщин [7, 152].

В то же время интенсивное применение синтетических материалов привело к накоплению информации о так называемых «имплантат-ассоциированных», или, иначе, «mesh-ассоциированных», осложнениях (ИАО), таких как эрозия слизистой оболочки стенок влагалища (ЭССВ), хронический болевой синдром, диспареуния, нарушения мочеиспускания, дефекации и др. [7, 34, 41, 115]. Это, в свою очередь, привело к исследованиям, посвящённым анализу факторов риска и поиску методов профилактики ИАО [29, 139].

Следует отметить, что проблемы, связанные с ИАО, ещё очень далеки от окончательного решения [7, 121, 153]. Нуждаются в уточнении не только вопросы, связанные с оценкой качества и биосовместимости имплантируемых протезов, методикой операции, но и классификации послеоперационных осложнений, патогенетических механизмов их развития, изучением реакции тканей в зоне их контакта с имплантатом и др. [101, 120].

### **Степень разработанности темы**

Хирургическое лечение СНМ и ПТО с использованием сетчатых имплантатов (СИ) привело к накоплению информации о таких ИАО, как ЭССВ, хронический болевой синдром, диспареуния, нарушения мочеиспускания, дефекации и др. [6, 32, 40, 80]. В след за этим и параллельно с ним появились исследования, посвящённые анализу факторов риска и поиску методов профилактики ИАО [29, 152]. Были предложены различные классификации факторов риска и ИАО [93, 96]. Так, например, А.И. Ищенко и соавт. (2014) выделяют эрозию, инфекционные осложнения, имплантат-ассоциированную ретракцию, диспареунию и хроническую тазовую боль [29]. По классификации Международной ассоциации урогинекологов (IUGA) и Международного общества по лечению недержания мочи (ICS) выделяют отторжение СИ, его экструзию и перфорацию им полого органа или стенки внутреннего органа [93]. Изучение факторов риска носит, в основном описательный характер и/или характер констатации, не достаточно увязанного с тем или иным видом ИАО [43, 46, 152].

Таким образом, актуальность настоящего исследования заключается в изучении механизмов реализации факторов риска и уточнении патогенетических вариантов развития имплантат-ассоциированных осложнений с разработкой на основании полученных данных алгоритма снижения риска этих осложнений.

## **Цель исследования**

На основании оценки иммунологических механизмов развития эрозий стенки влагалища после коррекции генитального пролапса с применением синтетических имплантатов разработать пути их профилактики в послеоперационном периоде.

## **Задачи исследования**

1. Оценить частоту имплантат-ассоциированных осложнений (ИАО) при коррекции генитального пролапса и (или) стрессового недержания мочи с применением синтетических имплантатов и определить значение эрозии стенок влагалища в их структуре.
2. Определить факторы риска возникновения имплантат-ассоциированных осложнений при коррекции генитального пролапса и(или) стрессового недержания мочи.
3. Изучить морфологические и иммуногистохимические особенности реакции тканей после установки синтетического имплантата при коррекции генитального пролапса и(или) стрессового недержания мочи.
4. Разработать экспериментальную модель контакта биологического объекта и сетчатого имплантата для оценки состояния местного иммунитета в зоне установки имплантата.
5. Уточнить патогенетические варианты развития имплантат-ассоциированных эрозий стенки влагалища.
6. На основании полученных данных разработать алгоритм для снижения риска имплантат-ассоциированных осложнений после хирургической коррекции генитального пролапса и(или) стрессового недержания мочи.

## **Исследуемые явления**

Факторы риска и формы имплантат-ассоциированных осложнений при хирургической коррекции ПТО.

Иммунологические и гистологические характеристики тканей в зоне их контакта с синтетическим имплантатом.

## **Объект исследования**

1. Пациентки с ПТО и/или сочетанным СНМ.
2. Медицинская документация.
3. Экспериментальные животные (самки мышей-гибридов СВА×С57BL/6).

## **Научная новизна исследования**

Уточнена частота имплантат-ассоциированных осложнений операций при коррекции ПТО и СНМ. Определено место эрозии стенок влагалища, возникающей после применения синтетических имплантатов в общей структуре ИАО. Уточнен временной диапазон возникновения имплантат-ассоциированных осложнений и определены факторы риска их развития.

Впервые разработана экспериментальная модель контакта биологического объекта и сетчатого имплантата, позволяющая изучить состояние местного иммунитета после постановки сетчатых имплантатов. Впервые в эксперименте выявлены и уточнены реакции организма на введение современных синтетических сетчатых имплантатов.

Впервые изучены гистологические и иммуногистохимические особенности тканей человека в области установки имплантата, позволившие уточнить патогенетические варианты развития имплантат-ассоциированных осложнений. Впервые определены и описаны два патогенетически различных пути формирования имплантат-ассоциированных эрозий стенки влагалища,

возникающих после имплантации синтетических материалов в хирургии пролапса и/или недержания мочи у женщин.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Уточнены сроки возникновения имплантат-ассоциированных осложнений в зависимости от их вида, анатомической локализации, а также типа проведенной хирургической коррекции пролапса и(или) недержания мочи у женщин.

Уточнён патогенез имплантат-ассоциированных осложнений и отдифференцированы группы факторов риска и ассоциированных с ними патогенетических моделей возникновения имплантат-ассоциированных осложнений.

Выявлены достоверные корреляционные связи между вероятной локализацией имплантат-ассоциированных осложнений и сроками их формирования в послеоперационном периоде.

Уточнены сроки диспансерного наблюдения за пациентками, получившими оперативное лечение ПТО и СНМ. Разработан практический алгоритм, позволяющий снизить риск имплантат-ассоциированных эрозий стенки влагалища после постановки сетчатых имплантатов в урогинекологии.

### **Методология и материалы исследования**

Исследование проводилось в период с 2008 по 2018 гг. Обследование и лечение 809 пациенток проводили на базах ФГБНУ НИИ АГиР им. Д.О. Отта с 2008 по 2014 гг. (руководитель отделения оперативной гинекологии – д.м.н., профессор Беженарь В.Ф.), далее с 2014 по 2018 гг. в клинике акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ (руководитель клиники – д.м.н., профессор Беженарь В.Ф.). ИАО зафиксированы в 64 наблюдениях (основная группа), что составило 7,91%.

## **Критерии включения и исключения**

Показанием к оперативному лечению у всех пациенток были т.н. декомпенсированные формы ПТО III и IV стадии (см. приложение А). У 497 пациенток ПТО сочетался со СНМ, что составило 61,4%.

Критериями исключения были: возраст меньше 45 лет и старше 75 лет, ПТО I и II стадии, наличие воспалительных заболеваний органов малого таза в стадии обострения, сахарный диабет, общесоматические противопоказания к оперативному вмешательству.

Раскрытие темы исследования и реализация поставленных задач потребовали планирования следующих этапов исследования.

1-й этап. Первичное клинико-лабораторное обследование пациенток, включающее в себя сбор и анализ анамнестических данных, анкетирование, общеклинический и гинекологический осмотр, консультации смежных специалистов. Целью данного этапа было формирование группы пациенток, нуждающихся в оперативном лечении ПТО и СНМ и не имеющих противопоказаний к данному виду лечения.

2-й этап. Предоперационная подготовка, оперативное лечение с использованием СИ и послеоперационное наблюдение пациенток с ПТО и СНМ. На данном этапе выполнялись различные виды оперативных вмешательств. Наиболее часто используемым видом оперативного вмешательства были слинговые операции, как самостоятельный вид лечения, или в сочетании с кольпоррафией. Так же в группу исследования вошли пациентки, которым выполнялась коррекция пролапса влагалищным и лапароскопическим доступом, это кольпоррафия с использованием готовых наборов СИ и различные модификации промонтажирования.

3-й этап. Катамнестическое (проспективное) наблюдение за пациентками с целью выявления ИАО. Сравнительное клинико-лабораторное обследование сформированной группы пациенток с ИАО (64 наблюдения) и контрольной группы (группы сравнения) пациенток, не имеющих ИАО (40 наблюдений),

включающее в себя специальную визуальную оценку состояния области имплантации.

4-й этап. Изучение биоптатов стенки влагалища с целью выявления гистологических и иммуногистохимических особенностей зоны эрозий стенки влагалища, возникших после выполнения корригирующих ПТО и СММ гинекологических операций с использованием СИ. Материалом для исследования послужили биоптаты стенки влагалища 47 пациенток в возрасте от 45 до 75 лет. Основную группу составили 32 пациентки с послеоперационными эрозиями стенки влагалища после коррекции генитального пролапса синтетическими имплантатами. В контрольную группу (группу сравнения) вошли 15 пациенток с пролапсом стенок влагалища в сочетании со стрессовым недержанием мочи или без него, без осложнений операционной коррекции.

5-й этап. Изучение в условиях эксперимента особенностей тканевых реакций при введении в брюшную полость суспензии из синтетических сетчатых имплантатов на основе полипропилена при минимальной хирургической травме.

6-й этап. Анализ факторов риска ИАО хирургической коррекции ПТО и СММ, которые были разделены на две группы: ятрогенные, т. е. в большей или меньшей степени, зависящие от типа операции и квалификации хирурга и биологические. Выделение на этой основе двух патогенетически различных форм отторжения СИ: протрузии и эрозии.

7-й этап. Формирование алгоритма, включающего комплекс профилактических мероприятий, позволяющих минимизировать вероятность ИАО хирургической коррекции СММ и ПТО с использованием СИ.

Клиническое обследование включало в себя анализ жалоб, анкетирование, анамнеза заболевания пациенток, менструальной функции, репродуктивной функции с анализом количества и характера родов, оценки стадии ПТО и характера недержания мочи. Всем женщинам было выполнено стандартное предоперационное лабораторное обследование: общий анализ крови, анализ мочи, определение группы крови и резус-принадлежности, реакция Вассермана, выявление ВИЧ-инфицирования, маркёров вирусных гепатитов В и С,

биохимические показатели крови, коагулограмма, ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов малого таза.

Для оценки стадии пролапса органов малого таза у пациенток до и после хирургического лечения использовали систему описания и стадирования генитального пролапса POP-Q («Pelvic Organ Prolapse Quantification»), разработанную Международным обществом по лечению недержания мочи (International Continence Society) [146]. Система позволяет объективизировать и индивидуализировать как степень выраженности и особенности дооперационного ПТО, так и результаты хирургического лечения пациенток (Приложение А).

У пациенток с жалобами на недержание мочи основным объективным методом диагностики был влагалищный осмотр с кашлевой пробой и пробой Вальсальвы (при наполненном мочевом пузыре). Кроме того, выполнялась урофлоуметрия на электронном аппарате MMS Flowstar с определением показателей максимальной скорости мочеиспускания ( $Q_{max}$ ), средней скорости мочеиспускания ( $Q_{ave}$ ) и времени достижения  $Q_{max}$ . После выполнения урофлоуметрии в обязательном порядке определялся объем остаточной мочи на ультразвуковом аппарате Philips HD7XE.

Всем пациенткам была произведена хирургическая коррекция ПТО и/или СНМ с применением СИ. Основные виды оперативного лечения представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Виды оперативного вмешательства в обследованных группах

Вид оперативного вмешательства	n
Слинговые операции при СНМ (TVT, TVT-Obturator, TOT)	497
Лапароскопическая промонтафиксация	129
Кольпорафия с использованием сетчатых имплантатов	183
Всего операций	809

В послеоперационном периоде была выделена основная группа исследования в составе 64 пациенток – женщин, у которых была выявлена эрозия стенки влагалища после оперативного лечения ПТО и СНМ с использованием СИ.

## Способ визуальной оценки состояния анатомической зоны имплантации

В различных областях медицины используются различные шкалы оценки состояния рубцов тканей. Одной из первых, в 1990 г. была предложена Ванкуверская шкала оценки рубцов на коже (Vancouver Scar Scale, VSS). Она подразумевает оценку четырех параметров: васкуляризации, высоты/толщины, эластичности и пигментации (таблица 2).

Таблица 2 – Ванкуверская шкала оценки рубцов

Параметр	Характеристика рубца	Оценка в баллах
Васкуляризация	Нормальный	0
	Розовый	1
	Красный	2
	Багровый	3
Пигментация	Нормальный	0
	Гипопигментация	1
	Гиперпигментация	2
Эластичность	Нормальный	0
	Мягкий, податливый	1
	Упругий	2
	Твердый	3
	Плотный, натянутый, но не спаянный с окружающими тканями	4
	Контрактура	5
Высота/толщина	Плоский	0
	Меньше 2 мм	1
	2–5 мм	2
	Больше 5 мм	3
Общая оценка		max 13

Ещё одной широко используемой как в медицинской практике, так и в клинических исследованиях шкалой является Манчестерская шкала оценки

рубцов на коже (Manchester Scar Scale, MSS). Шкала подразумевает оценку пяти параметров: цвета, рельефа относительно окружающей кожи, плотности и смещения окружающих тканей (таблица 3).

Таблица 3 – Манчестерская шкала оценки рубцов

Параметр	Характеристика рубца	Оценка в баллах
Цвет	Идеальный	1
	Небольшое несоответствие	2
	Заметное несоответствие	3
	Грубое несоответствие	4
Текстура	Матовая	1
	Блестящая	2
Рельеф	Вровень с окружающей кожей	1
	Немного выступает	2
	Гипертрофический	3
	Келоидный	4
Смещение окружающих тканей	Отсутствует	1
	Небольшое	2
	Умеренное	3
	Выраженное	4
Плотность	Нормальный	1
	Упругий	2
	Плотный	3
	Жесткий	4
Общая оценка		max 18

Рассматривая эти шкалы как базисные, с учётом специфики области исследования, мы разработали шкалу оценки анатомической зоны имплантации на стенке влагалища (ШОЗИ). Опыт многолетнего эффективного использования в различных отраслях хирургии Ванкуверской и Манчестерской шкал показал, что с учётом специфики области применения целесообразно оценивать следующие

параметры рубца: цвет, высота/толщина, эластичность и рельеф относительно окружающей слизистой оболочки (таблица 4) [21, 158].

Таблица 4 – Шкала оценки зоны имплантации (ШОЗИ)

Параметр	Характеристика рубца	Оценка в баллах
Цвет	Совпадает с цветом окружающей слизистой оболочки	0
	Небольшое несоответствие	1
	Заметное несоответствие	2
	Грубое несоответствие	3
Высота/толщина	Больше 5 мм	3
	2–5 мм	2
	Меньше 2 мм	1
	Плоская	0
Эластичность	Мягкая	0
	Упругая	1
	Твердая	2
	Содержит неровности	3
Рельеф	Совпадает с окружающей слизистой	0
	Небольшое несоответствие	1
	Заметное несоответствие	2
	Грубое несоответствие	3
	Общая оценка	max 12
Примечание: минимальная оценка по ШОЗИ – 0, максимальная – 1.		

### Методы получения и исследования биоптатов

Биопсию стенки влагалища в зоне эрозии и в аналогичной зоне у пациенток контрольной группы выполняли под местной инфильтративной анестезией с забором материала примерно 5×5 мм на глубину слизистой оболочки острым путём, затем на дефект слизистой накладывался шов. Манипуляция не сопровождалась значимым кровотечением, и проводить специальные гемостатические мероприятия не требовалось.

После выполнения биопсии стенки влагалища в зоне эрозии полученный материал фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина не менее 24 ч. В последующем материал обезвоживали с помощью автоматической станции Leica TP1020 по стандартной схеме в спиртах нарастающей концентрации (70-95%), затем в ксилоле и заключали в парафин для изготовления гистологических и иммуногистохимических препаратов. Толщина серийных срезов составила 3-7 мкм. Для обзорной окраски использовали гематоксилин и эозин.

В ходе иммуногистохимического исследования (ИГИ) для оценки экспрессии рецепторов эстрогенов использовали антитела к рецепторам эстрогенов  $\alpha$  и эстрогена  $\beta$  с использованием первичных моноклональных мышинных античеловеческих антител производства DakoCytomation (Дания) в стандартном разведении 1:40; для рецепторов слизистой оболочки влагалища.

Воспалительные изменения оценивали с помощью противовоспалительных маркеров: CD 8 клон (CD 8/144B) в стандартном разведении 1:50; CD 20 (клон L26) в разведении 1:40; и CD 138 (клон M115) в стандартном разведении 1:50. При работе со всеми указанными антителами использовали первичные моноклональные мышинные античеловеческие антитела производства DakoCytomation (Дания).

ИГИ проводили на парафиновых срезах толщиной 5 мкм, которые помещали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-L-лизина (Sigma). В качестве системы визуализации использовали набор Dako Cytomation LSAB2 System-HRP (Dako, Дания), содержащий биотинилированные антикроличьи и антимышиные антитела, стрептавидин, конъюгированный с пероксидазой хрена и 3,3'-диаминобензидин. В качестве позитивного контроля для рецепторов эстрогена использовали эндометрий, полученный при обследовании здоровых фертильных женщин. Негативный контроль выполнен с применением блокирующей сыворотки (DAKOLSAB 2 kit).

Для проведения иммуногистохимической реакции (ИГР) с воспалительными маркерами использовали стандартный одноэтапный протокол с

демаскировкой антигена (высокотемпературной обработкой ткани) в 0,01 М цитратном буфере с pH 7.6. Визуализация ИГР выполнялась по общепринятой методике [45].

### **Методика экспериментального исследования**

Для понимания реакции местного иммунитета на введение полипропиленового СИ, представляется важным в условиях эксперимента уточнить, насколько сам сетчатый имплантат может рассматриваться как непосредственная причина возникающих осложнений. При этом надо иметь в виду, что существующие объективные сложности при постановке СИ в область тазового дна у экспериментальных животных в значительной степени ограничивают возможности по моделированию операции в эксперименте.

К ограничениям относятся: невозможность использования мелких животных (мышей, крыс, морских свинок), в связи с техническими сложностями обусловленными малыми размерами операционного поля. Так же отсутствие специализированного хирургического инструментария (влагалищных зеркал, ретрактора Бриски и т.д.) при выполнении операций на средних экспериментальных животных (кролики, овцы, макаки). В связи с этим дизайн исследования приходится менять.

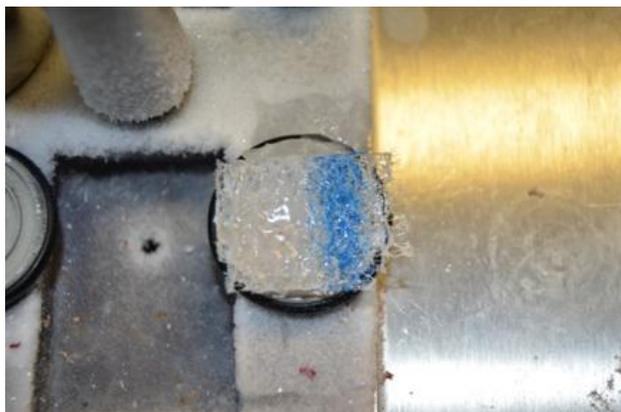
Для оценки биосовместимости СИ предложены различные экспериментальные способы, которые выявили наличие умеренных воспалительных изменений, которые были краткосрочными (около 2 недель) [39, 95, 99].

Весьма важными показателями, отражающими биосовместимость материала, являются показатели системы фагоцитоза и содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в тканях и экссудате из реципиентной зоны. Вполне понятно, что кумулировать (и далее исследовать) влагалищный экссудат у лабораторных животных не представляется возможным. Второй задачей, которая оказалась не решенной, это найти способ различать реакцию иммунитета на хирургическую травму, которая возникает при

постановке имплантата или на сам имплантат. В связи с этим, необходимы другие лабораторные системы с минимальной хирургической травмой и возможностью использования мелких животных.

Для введения в брюшную полость экспериментальным животным использовали следующую методику подготовки образцов. Фрагменты макропористой полипропиленовой сетки GyneMesh PS (Ethicon J&J, USA) используемой в наборах Prolift, Prosima, TVT, измельчали и далее в дистиллированной воде фиксировали на замороженный алюминиевый блок в криостате Leica CM 15105 при температуре минус 19° С. После фиксации полипропиленовой сетки во льду (рисунок 1, А) делали многочисленные срезы препарата с толщиной 5 мкм (рисунок 1, Б, В). Затем образовавшуюся гетерогенную смесь собирали в чашку Петри и переносили в термостат, где выдерживали при температуре 31 С в течение 6 ч (рисунок 1, Г). После испарения воды образовывался сухой остаток в виде порошка из измельченной полипропиленовой сетки без каких-либо примесей. Далее чашку Петри с измельченным образцом запечатывали в пакет для стерилизации и стерилизовали 58% гидроген пероксидом с помощью стерилизатора Sterrad NX в обычном цикле при температуре 40 С в течение 28 мин.

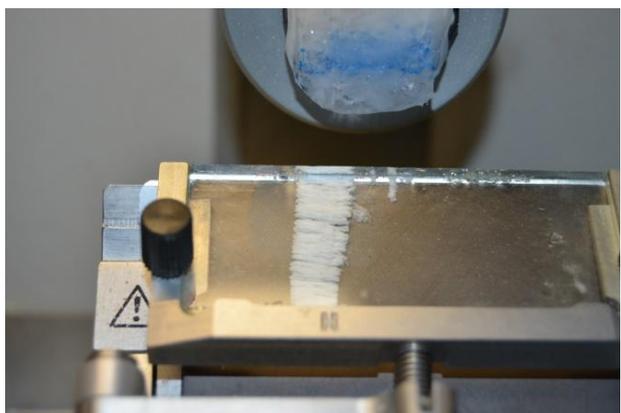
Исследование проводили на самках мышей-гибридов СВА×С57BL/6 (Питомник лабораторных животных «Рапполово»). Животные содержались в виварии ФГУП «ГосНИИ ОЧБ» ФМБА России (зав. виварием – Джазова Л.С.) при смешанном освещении, получали питьевую воду и гранулированный корм *ad libitum* (рисунок 2).



А



Б



В



Г

Рисунок 1 – Этапы получения измельченного полипропиленового имплантата (А – фиксация имплантата в дистиллированной воде, Б – установка толщины среза 5 микрон, В – получение измельченного имплантата, Г – готовая гетерогенная смесь)

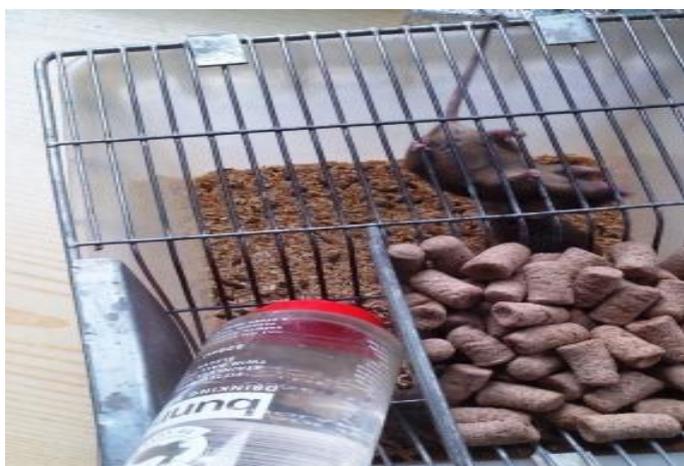


Рисунок 2 – Условия содержания мышей

Измельченный порошок полипропиленовой сетки ресуспендировали в стерильном изотоническом растворе натрия хлорида и вводили мышам опытной группы (30 голов) внутривентриально по 2 мл суспензии на животное шприцем с иглой 18 G. Контрольные животные (30 голов) получали инъекцию аналогичного объема изотонического раствора натрия хлорида (рисунок 3).

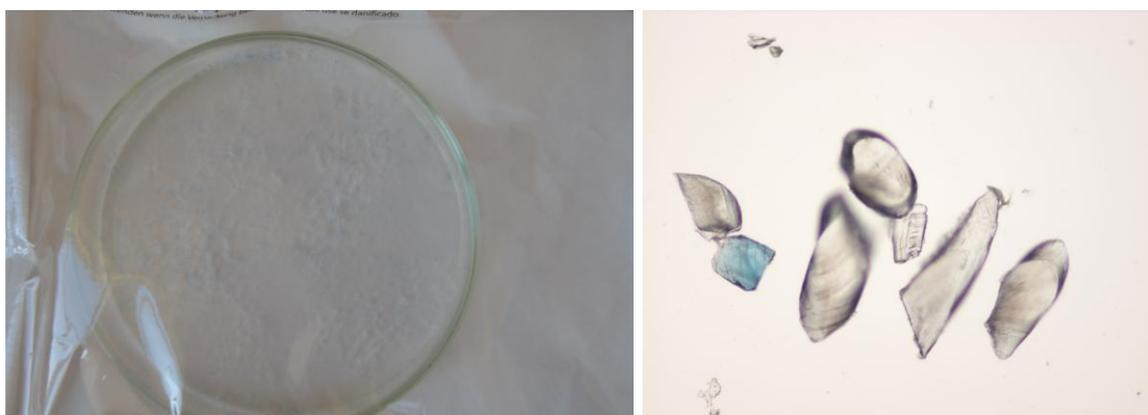


Рисунок 3 – Вид суспензии и место её введения в брюшную полость

Выбор места для введения исследуемого материала был основан доказанным ещё в 80-х годах XX в. феномене, что биосовместимость имплантатов вне зависимости от их локализации контролируется в первую очередь макрофагальным компонентом тканевой реакции [66]. Более того, для исследования *in vitro* взаимодействия клеток и биоматериалов выбор клеточного типа имеет решающее значение. Данные *in vivo* показывают, что во время интеграции имплантата в ткани реципиента основным типом клеток, определяющим характер процесса заживления, являются макрофаги [112]. Другое весьма важное преимущество заключается в том, что получить для исследования лаважную жидкость из брюшной полости относительно легко.

Для минимизации хирургической травмы была предложена инъекционная техника введения исследуемого материала в брюшную полость. Для этого было необходимо получить пробы полипропилена в виде суспензии, что было достигнуто с использованием впервые разработанного нами способа

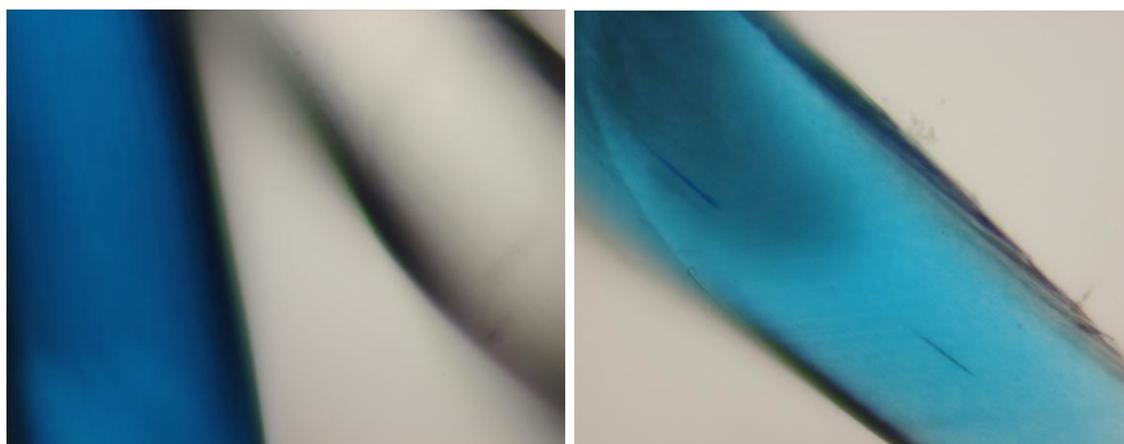
(регистрационный номер патента на изобретение № 2607656 (Приложение Б). Стерилизация полученной суспензии исключала вовлечение в воспалительную реакцию бактериального компонента. Измельченный и стерилизованный полипропиленовый имплантат сохранял свои физико-химические свойства, так как в процессе подготовки не подвергался действию высокой температуры, агрессивных абразивных или химически активных средств. Данные микроскопии подтверждали отсутствие поверхностных изменений на стерильных фрагментах измельченного имплантата (рисунки 4, 5).



А – без увеличения

Б – под увеличением  $\times 10$ 

Рисунок 4 – Измельченный и стерилизованный полипропиленовый имплантат



А – до измельчения

Б – после измельчения и стерилизации

Рисунок 5 – Микроскопия под увеличением  $\times 400$  имплантата

Животных выводили из эксперимента через 20, 40 и 60 сут. После цервикальной дислокации животным промывали брюшную полость 5 мл

холодной среды RPMI-1640 (ООО «Биолот») в течение 2 мин. Концентрацию клеток в лаважной жидкости подсчитывали в камере Горяева, отбирали необходимый объем для оценки фагоцитоза перитонеальных макрофагов. Остаток лаважной жидкости центрифугировали 10 мин. при 200 g, отбирали осадок и замораживали при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  для последующего определения содержания цитокинов. После выполнения лаважа брюшную полость животных вскрывали и осматривали для выявления макроскопических изменений (рисунок 6).



Рисунок 6 – Вид брюшной полости через 60 суток после ввода суспензии

При оценке фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов в качестве объекта фагоцитоза использовали пекарские дрожжи, опсонизированные мышинной сывороткой. После взятия жидкости перитонеального лаважа и определения клеточности отбирали объем жидкости, содержащий  $1 \times 10^6$  клеток, доводили объем до 2 мл средой RPMI-1640 с 10% фетальной телячьей сыворотки (ООО «Биолот») и наслаивали полученную клеточную взвесь на чашки Петри диаметром 40 мм (Медполимер). Чашки инкубировали при  $37^{\circ}\text{C}$  1 ч для адгезии макрофагов к полимеру. Затем среду из чашек удаляли, аккуратно отмывали не прилипшие клетки теплой средой. Далее в чашки вносили по 1,8 мл свежей среды с 10% сыворотки и 0,2 мл взвеси опсонизированных дрожжей. После этого чашки

вновь инкубировали при 37°C 1 ч и затем промывали от нефагоцитированных дрожжей изотоническим раствором натрия хлорида. Далее изотонический раствор удаляли, высушивали препараты в чашках на воздухе, фиксировали 96% этанолом и окрашивали по Романовскому-Гимза.

Подсчет проводили при увеличении 160 с иммерсией. Интенсивность фагоцитоза характеризовали с помощью фагоцитарного числа (ФЧ – процент макрофагов, вступивших в фагоцитоз), и фагоцитарного индекса (ФИ – среднее количество дрожжей, фагоцитированных одним макрофагом). Достоверность различий между группами оценивали с помощью непарного теста Стьюдента с неравными отклонениями. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

В полученных образцах жидкости перитонеального лаважа экспериментальных животных определяли концентрации следующих цитокинов (интерлейкина (ИЛ)-1; ИЛ-4; ИЛ-5; ИЛ-6; ИЛ-10; ИЛ-13; ИЛ-22 и интерферона-гамма) с помощью коммерческих наборов FlowCytomix производства Bender MedSystems (Австрия), в соответствии с инструкцией изготовителя на проточном цитофлюориметре EPICSXL (Beckman Coulter, США). Анализ результатов (построение калибровочных кривых и расчет концентраций цитокинов в исследованных образцах) проводили с помощью программы FlowCytomix Pro2.3 (Bender MedSystems, Австрия).

Статистическую обработку полученных результатов производили с использованием общеупотребительных методов параметрической и непараметрической статистики. Вычисляли среднюю арифметическую ( $M$ ), ее стандартную ошибку ( $m$ ). Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли  $t$ -критерий Стьюдента, при сравнении дискретных величин – критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для относительных показателей рассчитывали долю ( $P, \%$ ), ее стандартную ошибку ( $Sp$ ). При сравнении относительных показателей использовали критерий  $t$  Стьюдента, определяли вероятность нулевой гипотезы ( $p$ ). Изменения считали существенными при  $p \leq 0,05$ . Для оценки взаимосвязи изменений использовали корреляционный анализ. Статистическую обработку материала выполняли на

ЭВМ с использованием пакетов прикладных программ Excel и Statistica 10 для Windows.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Факторы риска имплантат-ассоциированных осложнений (ИАО) при хирургической коррекции ПТО и (или) СНМ с применением синтетических имплантатов (СИ) могут быть подразделены на две группы: ятрогенные и биологические. К ятрогенным относятся топографические погрешности в определении анатомической зоны имплантации, недостаточный интраоперационный гемостаз, длительность оперативного вмешательства, неправильное расположение имплантата при его установке. Биологическими являются воспалительный процесс в зоне контакта имплантата и тканей пациентки, локальная гипоэстрогения, атрофия.

2. Имплантаты из полипропилена не могут рассматриваться в качестве самостоятельной и изолированной причины возникающих в послеоперационном периоде ассоциированных с их установкой осложнений. При этом умеренное местное иммунодепрессивное действие имплантатов на окружающие их ткани создаёт патогенетические предпосылки для реализации ятрогенных и биологических факторов риска имплантат-ассоциированных осложнений.

3. Следует разделять две патогенетически различных формы отторжения сетчатого имплантата: эрозия слизистой оболочки стенки влагалища и протрузия слизистой оболочки стенки влагалища. Для эрозии характерны отсутствие выраженных структурных изменений тканей в зоне имплантации, слабая степень разрастания сосудистой сети, низкая степень выраженности циркуляторных нарушений, слабо выраженное воспаление. Для протрузии характерны значимые структурные изменения тканей в зоне имплантации, выраженная васкуляризация, более тяжелые циркуляторные нарушения, как и воспалительная реакция.

4. Сроки диспансерного динамического наблюдения за пациентками после оперативного лечения пролапса тазовых органов и(или) стрессового недержания

мочи с применением сетчатых имплантатов должны быть не менее 3 лет. В комплекс профилактических мероприятий, позволяющих минимизировать вероятность имплантат-ассоциированных осложнений необходимо включать назначение в послеоперационном периоде нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), комбинированных противомикробных средства (КПМС) и длительное профилактическое местное назначение эстрогенсодержащих препаратов.

### **Апробация, реализация результатов исследования**

Результаты исследования и основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на следующих научно-практических конференциях и конгрессах: Конференция с международным участием «Репродуктивная медицина: взгляд молодых» (Санкт–Петербург, 2014); Всероссийская конференция молодых ученых «Междисциплинарные аспекты репродуктивной медицины» (Москва, 2018); Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2018). Обсуждение диссертации состоялось на совместной научной конференции сотрудников кафедр акушерства, гинекологии и неонатологии и акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ 27 февраля 2019 года, протокол № 7.

Техника хирургического лечения, направленная на профилактику ИАО, а также алгоритм индивидуализированного послеоперационного наблюдения больных после коррекции ПТО и(или) СНМ внедрены в работу гинекологического отделения клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ и отделения оперативной гинекологии ФГБНУ НИИ АГиР им.Д.О.Отта.

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 3 – в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК РФ.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в проведении догоспитального отбора, обследования, анкетирования больных, хирургическом лечении и организации реабилитационных мероприятий на амбулаторном этапе лечения, назначении послеоперационной терапии; определении показаний для дообследования или повторного хирургического лечения; выполнении обработки первичной медицинской документации, систематизации, статистической обработке полученных данных. Проведен статистический анализ результатов исследования, на основании которого сформулированы положения, выносимые на защиту, и сделаны обоснованные выводы.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвящённой клинической характеристике обследованных и пролеченных пациенток, 3 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Диссертация изложена на 123 страницах, иллюстрирована 23 таблицами и 48 рисунками, 2 приложениями. Список литературы включает 162 источника. Из них 55 отечественных и 107 зарубежных авторов.

## Глава 1

# СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПРОЛАПСА ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ И СТРЕССОВОГО НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ. ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1 Хирургические методы коррекции генитального пролапса с использованием сетчатых имплантатов

Несмотря на многолетнюю историю вопроса хирургической коррекции СНМ и ПТО и применение большого количества различных оперативных вмешательств, долгое время оставалась очевидной их недостаточная эффективность [13, 53, 70]. Существенный прогресс в данном направлении связан с возникновением «Интегральной теории недержания мочи», которая упорядочила накопленные знания об анатомии и функции мышечно-фасциального аппарата тазового дна и определила структуры, «ответственные» за возникновение того или иного патологического состояния органов малого таза [127].

Одной из основных функций тазового дна, представляющего собой трехмерную мышечно-соединительнотканную структуру, закрывающую выход из брюшной полости, является адекватная амортизация изменяющегося внутрибрюшного давления [76]. Соблюдение этого условия, сохраняя правильные анатомические взаимоотношения между органами малого таза, создаёт условия для удержания содержимого мочевого пузыря и прямой кишки [28, 108, 147, 161].

В структуре тазового дна условно выделяют четыре анатомических слоя. Первым слоем является брюшина, покрывающая стенки таза и частично тазовые органы. Вторым слоем, основной с оперативно-хирургической точки зрения, – это внутритазовая фасция, т. е. фиброзно-мышечная ткань, располагающаяся в пространстве между париетальной частью тазовой брюшины и мышцами тазовой диафрагмы [65, 162]. Третий и четвёртый слои – мышечные,

представлены глубокими и поверхностными мышцами тазового дна соответственно.

Гистологически внутритазовая фасция представлена фиброэластической соединительной тканью с высоким содержанием эластических и гладкомышечных компонентов. Это позволяет ей сокращаться в довольно значительных пределах, создавая и поддерживая «тонус» тазового дна [96, 141, 145]. В состав внутритазовой фасции входят кардинальные, крестцово-маточные и лобково-шеечные парные связки, лобково-шеечная фасция, или фасция Гальбана, и ректовагинальная фасция, или фасция Деновиллье [64]. Именно внутритазовая фасция является структурой, фиксирующей тазовые органы, стабилизирующей их положение и отвечающей за пассивное противодействие интраабдоминальному давлению [51].

Суть интегральной теории заключается в том, что удержание мочи, кала и сохранение правильных анатомических соотношений в малом тазе достигаются при равнодействии трех разнонаправленных сил в тазовом дне [71]. В переднем направлении действуют передние отделы леватора, в заднем – задние, в нижнем – продольная мышца прямой кишки. В соответствии с данной теорией подобное равнодействие возможно при адекватном функционировании фиксирующего аппарата тазового дна. В переднем отделе такой структурой названа мочеполовая диафрагма. При ее недостаточной функции задненижние векторы мышечных усилий начинают преобладать и создаются условия для потери мочи [128].

Однако, руководствуясь лишь структурными ориентирами, адекватной коррекции того или иного патологического состояния достичь удаётся далеко не всегда. В хирургии ПТО и СНМ это проявлялось большим количеством различных операций, так или иначе укрепляющих структуры, относимые ко второму слою тазового дна, за счёт собственных тканей [8, 25, 27, 35]. Объединяло все эти операции только одно – недостаточная эффективность [51].

Прорыв в хирургическом лечении ПТО и СНМ произошёл, когда основоположники современной реконструктивной урогинекологии Р. Petros и U. Ulmsten предложили инновационную методику лечения недержания, мочи при

напряжении, суть которой заключалась в расположении под серединой уретры и в позадилобковом пространстве синтетической нерассасывающейся лигатуры с помощью инструмента IVS-Tunneller. Лигатуру оставляли в тканях на период, достаточный для формирования вокруг нее соединительнотканной «неосвязки», а затем удаляли влагалищным доступом [127]. В результате достигался эффект протезирования поврежденных структур урогенитальной диафрагмы и поддержка среднего отдела уретры. В 1995 г. U. Ulmsten и P. Petros предложили вместо лигатуры использовать ленту, вырезанную из грыжевой сетки Prolene, для поддержки средней трети уретры при недержании мочи у женщин [156]. В хирургическом лечении ПТО и СНМ наступила эра широкого использования различных синтетических материалов [47, 58, 106].

Надо отметить, что к этому времени сетчатые имплантаты уже широко использовались в хирургическом лечении грыж живота. Так, нейлоновую ткань использовали для лечения рецидивных грыж еще в период второй мировой войны [111]. Полиэфирную сетку (Mersilene) начали использовать в 60-70-х годах XX в. [75]. В 1984 г. I. Lichtenstein и P. Amid сформулировали концепцию «ненатяжной герниопластики» с применением синтетического сетчатого эндопротеза [53]. Именно I. Lichtenstein начал широко использовать сетчатые эндопротезы из монофиламентного полипропилена и обосновал их использование при операциях первой линии для лечения паховых грыж, начиная со «стандартных». Данный подход, благодаря простоте выполнения, высокой эффективности и отличным функциональным результатам, стремительно обрел популярность. «Ненатяжная герниопластика» позволила снизить частоту рецидивов в несколько раз (до 5-10%), значительно сократила время пребывания больных в стационаре и продолжительность реабилитации. Практически без изменений методика I. Lichtenstein используется и в современной хирургии паховых грыж [144]. Лечение грыж других локализаций (в том числе с применением лапароскопии) также в большинстве случаев выполняется с применением сетчатых эндопротезов [104, 161]. Экстраполировать герниопластики в гинекологическую практику

позволило то, что грыжи живота, пролапс тазовых органов и недержание мочи при напряжении имеют сходные этиологию и патогенез [5].

Критерии для «идеальных» синтетических пластических материалов были сформулированы ещё в 1950 г. и почти не изменились до сих пор [73]. Указанные материалы не должны менять свои физические свойства под воздействием физиологических сред организма; должны быть химически инертны; не должны вызывать выраженную воспалительную реакцию при имплантации; не должны вызывать образования рубцов и т. д. В 1994 г. Р.К. Amid и соавт. добавили ещё две важные характеристики: возможность прорастания собственными тканями и простота постановки имплантата. Необходимо подчеркнуть, что современные сетчатые имплантаты (СИ), применяемые при гинекологических и хирургических реконструктивных операциях, обладают всеми заданными параметрами.

Дальнейшее развитие хирургии ПТО с использованием имплантатов в последние десятилетия напрямую связано с достижениями в области технологии biomaterialов. Была создана лёгкая полипропиленовая сетка, обладающая свойствами биоразложения, биосовместимости и сохранения формы [149]. Следующие успехи были достигнуты благодаря внедрению ультралёгких полипропиленовых сеток в хирургию тазового дна [55].

В хирургии ПТО и СНМ используется достаточно большое количество комплектов с различными троакарными методиками установки синтетических имплантатов (рисунок 7). Эти системы активно используются в США и Европе и постоянно обновляются и усовершенствуются [38, 117, 129].

Данные методики отличаются «слепым» прохождением изогнутых проводников со специальной кривизной и игл через obturatorные мембраны для коррекции цистоцеле и фиксацией имплантата за счет различного количества рукавов (свободных частей протеза) за дистальные и проксимальные части сухожильной дуги фасции тазового дна (ТД) [16].



Рисунок 7 – Один из современных троакарных комплектов

Основной гипотезой возникновения дефектов в фасциях ТД является изменение синтеза и деградация различных типов коллагена и эластина [11, 17]. Соответственно первоначально хирургическое лечение с использованием синтетических имплантатов сводилось к фиксации замещающего дефект сетчатого имплантата к более твердым структурам тазового дна [137].

На протяжении многих лет хирурги использовали протез, по форме повторяющий дефект фасции [130]. Однако со временем выяснилось, что данный подход приводит к большому количеству осложнений, поскольку происходит смещение протеза и формирование латеральных дефектов [10], что в последующем приводит к рецидиву ПТО. Развитие получила идея расположения протеза в свободном от натяжения состоянии (tension-free).

Для установки протеза используют как обтураторный доступ, так и ишиоректальный доступ, например, для прикрепления сетки при лечении полного выпадения матки и стенок влагалища [133]. Именно такая фиксация протеза позволяет сохранить эластичность и физиологическое направление смещения влагалищной трубки, предупреждает развитие болевого синдрома, что положительно влияет на качество жизни пациентки [84].

Появившаяся в 2004 г. технология TVM (Tension-free vaginal mesh, англ.— свободная от натяжения петля) с установкой троакарной системы Prolift для восстановления тазового дна при хирургическом лечении ПТО имеет целый ряд преимуществ: патогенетически обоснованный подход, так как создавалась «неофасция» взамен разрушенных (лобково-шеечной, прямокишечно-влагалищной); надежная фиксация сетчатого протеза к плотным структурам таза — *membrana obturatoria*, *arcus tendineus*, *lig. sacrospinale*, отсутствие натяжения слизистой оболочки, что сводило к минимуму риск смещения протеза [10]. Данная методика наиболее универсальна при рецидивных формах пролапса, при явлениях синдрома дисплазии соединительной ткани, при которой любая методика с использованием собственных тканей в большинстве случаев обречена на неудачу. Однако, несмотря на универсальность техники, операция Prolift не может рассматриваться как малоинвазивное вмешательство [37, 87]. Она рассматривается как операция повышенной категории сложности.

Для снижения риска осложнений были предложены бестроакарные методики установки сетчатых имплантатов (рисунок 8) с различными способами фиксации их в тканях пациенток [154, 159] и так называемые якорные методики [30, 43].

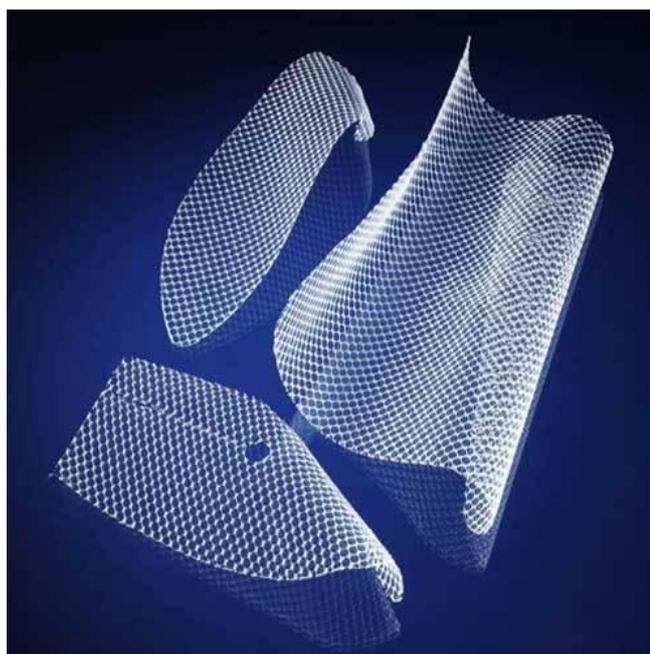


Рисунок 8 – Сетчатые имплантаты для бестроакарной установки

Хирурги из Мельбурна (Австралия) и Кембриджа (Великобритания) описали бестроакарную методику, при использовании которой авторы сами выкраивали имплантаты для коррекции передней и задней стенок влагалища по определенной форме [78]. В Израиле, Франции стали применять системы с бестроакарным проведением сетчатого имплантата EndoFast Reliant System (Endogun Medical Systems, Израиль) с крепежом из металла, которые состояли из полипропиленовых нитей, устройства для их проведения с застежками, и безопасного их извлечения [154]. Указанные методики уже можно рассматривать как малоинвазивные [69, 72, 119].

Многочисленные и неоспоримые преимущества использования сетчатых полипропиленовых имплантатов, по сравнению с классическими методиками, и в первую очередь уменьшение частоты рецидивов, сомнений практически ни у кого не вызывает [67, 105, 108, 121]. Известно, что рецидивы после классических пластических операций на тазовом дне составляют где-то от 20 до 40% [36, 108]. Это приводит к повторному хирургическому вмешательству в среднем у каждой третьей больной [122, 148].

Правда, и на вопрос о безоговорочности преимущества использования имплантатов окончательного ответа пока нет. Очевидно, что синтетические среднеуретральные слинги являются «методом первой линии» в лечении недержания мочи при напряжении у женщин [94, 113]. При этом влагалищные операции по поводу пролапса с применением имплантатов до настоящего времени вызывают достаточно оживленные дискуссии [23, 93, 114].

Постоянно обновляющиеся данные о хирургии тазового дна показывают, что использование сетчатого имплантата дает не только позитивные результаты, но и специфические осложнения. Оперативные вмешательства продолжают быть связаны с риском, теперь уже mesh- (петля, ячейка сети, сетка) или имплантат-ассоциированных осложнений [97, 98, 157].

## 1.2 Имплантат-ассоциированные осложнения

Пролапс тазовых органов (ПТО) – состояние, которое выражено влияет на качество жизни пациенток; нередко сопровождаясь при этом стрессовым недержанием мочи (СНМ), оно приносит как физическое страдание, так и психическую травму, снижая самооценку и нарушая сексуальную жизнь пациенток [86, 103, 134]. Заболевание нередко манифестирует в репродуктивном возрасте и, как правило, носит прогрессирующий характер [5]. В последние десятилетия отслеживается чёткая тенденция к «омоложению» данного патологического состояния [57, 138]. При этом увеличивается число пациенток с лёгкими степенями пролапса, возникающими даже после неосложненных родов [92]. Малосимптомные формы, по данным разных авторов, встречаются в диапазоне от 26 до 80% случаев [61, 79].

С последних десятилетий XX в. в хирургическом лечении ПТО и СНМ наступила эра широкого использования различных синтетических материалов [47, 106]. В то же время, интенсивное применение синтетических материалов привело к накоплению информации о так называемых «имплантат-ассоциированных», или, иначе, «mesh-ассоциированных», осложнениях (ИАО), таких как эрозии слизистой оболочки стенок влагалища, приводящих к хроническому болевому синдрому, диспареунии, нарушениям мочеиспускания, дефекации и др. [121, 138]. Средняя частота возникновения эрозий после такого рода операций составляет, по данным разных авторов, 7,6-10,6% [41]. В ряде случаев рубцовые изменения влагалища и эрозия стенки влагалища приводят к стойкому, значительному снижению качества жизни в связи с болью, дискомфортом и диспареунией [7]. При этом представляется очевидным, что частота развития ИАО продолжит расти и в дальнейшем, по причине, увеличения продолжительности жизни и роста населения планеты [74].

Необходимо помнить, что сетчатые имплантаты в лечении ПТО и СНМ стали применять по аналогии с пластической хирургией абдоминальных грыж, но анатомическая и гистологическая составляющие апоневроза и влагалищной фасции имеют значимые различия, а цель оперативного лечения генитального

пролапса состоит в восстановлении не только анатомических, но и функциональных нарушений тазовых органов [44, 135].

Проблема хирургической коррекции ПТО представляется не решенной окончательно до настоящего времени. В «доимплантатную» эпоху было предложено около 200 оперативных вмешательств, направленных на решение этой проблемы, около 500 модификаций, но процент рецидивов, нуждающихся в повторной операции, остается высоким – от 30 до 58%. Разработка и внедрение синтетических имплантатов снизили риск рецидива пролапса половых органов до 10%, но при этом качество жизни пациентов на фоне развития mesh-ассоциированных осложнений сводит к нулю все усилия хирургов [52, 63].

В 2012 г. H.N. Shah и G.H. Badlani провели обзор англоязычной литературы за период с января 2005 г. по конец 2011 – начало 2012 г. по частоте возникновения, предрасполагающим факторам, клиническим проявлениям, вариантам лечения осложнений, связанных с применением синтетических материалов при хирургической коррекции СНМ и ПТО [139]. Были описаны такие осложнения, как кровотечение, гематома и т. д. При этом авторы не акцентировали внимания на материалах, посвящённых травме смежных органов при установке имплантата и нарушение мочеиспускания после коррекции недержания мочи, так как они относятся главным образом к технике операции. Было отобрано и изучено в общем количестве 170 статей.

Авторы отметили, что минимальная инвазивность и доступность наборов медицинских инструментов привели к увеличению количества оперативных вмешательств с использованием СИ, как урологами, так и гинекологами, часто с минимальной подготовкой. Такое быстрорастущее применение синтетических материалов привело к появлению различных видов осложнений. Эти осложнения H.N. Shah и G.H. Badlani [139] разделили на связанные с техникой операции (возникшие во время установки имплантата) и на mesh-ассоциированные (таблица 5).

Таблица 5 – Классификация осложнений хирургии женского недержания мочи и хирургии пролапса тазовых органов с использованием имплантатов

Осложнения хирургического лечения СНМ и ПТО	
Связанные с техникой операции	Связанные с имплантатом
Травма смежного органа Травма крупного сосуда Образование гематомы Перенатяжение имплантата Инфицирование	Эрозия Боль Диспареуния Сморщивание Смещение Абсцедирование
Другие: возникновение СНМ de novo и др.	

Выявленное авторами уменьшенное количество коллагена в матриксах соединительной ткани у женщин при СНМ, по сравнению со здоровыми женщинами, подтверждают и другие неанглоязычные исследователи [1]. При этом полученные данные свидетельствуют о том, что процесс уменьшения содержания коллагена в тканях женщин с СНМ не ограничивается пубоцервикальной фасцией и встречается в тканях, не участвующих в поддержке органов малого таза, т. е. представляет собой системный процесс [118].

Выявлено, что если безопасность и прочность слинга (TVT), установленного без натяжения, были подтверждены различными мета-анализами и долгосрочными данными (до 11,5 лет), то применение СИ при восстановлении выпадений тазовых органов, широко распространенном в настоящее время, всё ещё остаётся дискуссионным [62, 150, 155].

Международная ассоциация урогинекологов (IUGA) и Международное общество по лечению недержания мочи (ICS) совместно опубликовали терминологию и классификацию осложнений, относящихся к использованию имплантатов в хирургии женских тазовых органов [62]. Выделенные определения включают:

- Отторжение (exposure) – вариант послеоперационного осложнения, при котором визуально определяется имплантат под слизистой оболочкой влагалища.

- Экструзия (extrusion) – вариант послеоперационного осложнения, при котором определяется часть имплантата, не покрытая слизистой оболочкой влагалища.

- Перфорация (perforation) – вариант послеоперационного осложнения, при котором часть имплантата располагается внутри полого органа или в стенке внутреннего органа.

При этом, с точки зрения указанных организаций, общее понятие «эрозии», практически определенное как состояние «стертости», вызванной как трением, так и давлением, не удовлетворяет случайно произошедшему клиническому сценарию и поэтому его употребления необходимо избегать. Тем не менее, в большинстве публикаций слово «эрозия» используется в качестве синонима слову «отторжение» [1, 37, 107, 135].

А.И. Ищенко и соавт. [29] выделяют следующие варианты ИАО:

- эрозия;
- инфекционные осложнения;
- имплантат-ассоциированная ретракция;
- диспареуния;
- хроническая тазовая боль.

В 2010 г. Международная ассоциация урогинекологов (International Urogynecological Assotiation – IUGA) и Международное общество по лечению недержания мочи (International Continence Society – ICS) опубликовали совместную работу, в которой даны основные положения по терминологии и классификации осложнений, непосредственно связанных с установкой сетчатых протезов в хирургии тазового дна у женщин, так называемых mesh-ассоциированных осложнений [62]. Основными из них являются эрозия сетчатого протеза, инфекционные осложнения, mesh-ассоциированная ретракция, диспареуния, хроническая тазовая боль.

По поводу частоты ИАО данные публикаций довольно противоречивы. Частота встречаемости ИАО, которые зачастую обозначают как «эрозия»,

включая туду и отторжение, и экструзию, и перфорацию, по данным разных авторов, колеблется в диапазоне от 0 до 33% [52, 56, 90, 109, 123, 151, 160].

Всё это ставит перед исследователями задачу изучения и анализа факторов риска и поиску методов профилактики ИАО [29, 139]. При этом на данный момент не так много исследований, в которых изучали бы факторы риска возникновения эрозии влагалища при тазовой реконструктивной хирургии с применением искусственных сеток. Эти факторы могут быть классифицированы, например, как связанные с пациентом, имплантатом, техникой хирурга или операцией [77, 139] или подразделяться в зависимости от варианта осложнения [29]. Некоторые авторы группируют факторы риска развития специфических осложнений, связанных с установкой синтетического сетчатого имплантата, как зависящие от характеристики имплантата; от особенности реактивности организма пациентки на инородное тело или от техники выполнения операции [30].

Синтетические материалы, используемые в хирургической практике, подразделяются по химическому составу, микроструктуре (моно- и полифиламентные) и размеру пор [29]. Р.К. Amid [60] предложил следующую их классификацию:

- 1-й тип – имплантаты, содержащие микропоры размером более 75 нм (GYNEMESH, MARLEX, PROLENE);
- 2-й тип – имплантаты, содержащие микропоры размером менее 10 нм (GORE TEX);
- 3-й тип – мультифиламентные имплантаты с макро- или микропорами (MEDSUTURES, MYCROMESH, PARIETEX, SURGIPRO, TEFLON);
- 4-й тип – имплантаты с субмикронным размером пор (менее 1 нм – SILASTIC, CELLGUARD).

В хирургии тазового дна предпочтительнее использование сетчатых имплантатов 1-го типа [29]. Риски, связанные с сетками, описаны более или менее чётко [91]. Тип и размер сетки могут увеличивать риск появления эрозии [31]. Полиэфирные сетки несколько чаще вызывают появление эрозии, по сравнению с сетками из полипропилена. По данным G.W. Cundiff и соавт. [124], – 19% против

5% соответственно. Выяснилось, что маленькие размеры пор в имплантатах 2-го типа делают невозможным проникновение макрофагов и фибробластов, что замедляет образование собственного коллагена [79]. Мультифиламентные нити сеток 3-го типа обладают высокой фитильной способностью [132]. Эти недостатки значительно повышают риск инфекционных осложнений [33].

В связи с увеличением количества операций с использованием сетчатых протезов Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration – FDA) в 2008 г. выпустило официальное уведомление о возможных осложнениях при выполнении оперативных вмешательств данной категории. Кроме того, были опубликованы рекомендации врачам-специалистам, работающим в сфере хирургии тазового дна. Они касались необходимости проводить тренинги для каждого типа имплантата, не забывать о возможности развития общехирургических и имплантат-ассоциированных осложнений, необходимости информировать пациентов о возможных последствиях подобных вмешательств, в том числе повторных операциях, диспареунии, рубцовых процессах, сужении влагалища и т. д. [62].

Риски, связанные с пациентами, включают в себя возраст и дефицит эстрогенов, выраженную атрофию слизистой оболочки влагалища, предшествующее хирургическое лечение с рубцеванием, сахарный диабет, употребление стероидов, курение и т. д. [124, 139]. При этом необходимо отметить, что фактором риска является как более молодой возраст, сопряжённый с сексуальной активностью, так и возраст старше 70 лет [59, 154, 160]. Хотя необходимо отметить, что в двух ретроспективных исследованиях, связанных с результатами восстановления ПТО у пациенток старше 80 лет, не было обнаружено ни одного случая эрозии [131, 143].

Увеличение риска ИАО, связанное с недостаточной технической оснащённостью хирурга, с одной стороны, представляются очевидными, а с другой – учёт и анализ его степени крайне затруднён [124]. Относительно техники выполнения операций F.A. Ganj и соавт. [82] утверждают, что самым важным фактором снижения риска развития осложнений является уменьшение длины

разрезов и ушивание разрезов без натяжения. Фиксирование имплантата также сопровождается меньшим числом эрозий благодаря предотвращению «сморщивания», повышенной подвижности и отторжения через операционную рану. R.U. Margulies и соавт. [83] определили «сморщивание» сетки у 9 из 13 пациенток с отторжением сетки. Авторы убеждены, что сморщивание, смещение имплантата может быть причиной отторжения, потому что он не «лежит» ровно в подслизистом слое влагалища. Установка слинга в неправильном месте (близко к уретре) или существование дефектов слизистой оболочки влагалища (эрозии шейки матки, трофические язвы, мацерации), нарушенное кровоснабжение стенок влагалища, или бактериальное инфицирование (бактериурия, бактериальные вагинозы), образующиеся гематомы после операции, могут приводить к ранним эрозиям или отторжениям [85].

Считается, что расширение объема операции, особенно гистерэктомия, увеличивает риск появления эрозии слизистой оболочки влагалища [80, 82, 102]. Вопреки более или менее общепринятой точке зрения А.А. Stepanian и соавт. [136] продемонстрировали отсутствие увеличения риска отторжения сеток и других имплантат-ассоциируемых осложнений вследствие сопутствующей гистерэктомии или выполненной ранее гистерэктомии. Аналогичным образом, комбинированные операции по поводу СНМ и ПТО не сопровождались увеличением степени риска возникновения эрозий влагалища и других ИАО [100, 126, 142].

О.В. Тарабанова и соавт. [30] отмечают, что операции хирургической коррекции ПТО с применением синтетических сетчатых имплантатов высокоэффективны, независимо от способа фиксации имплантата. Однако, по их данным, более высокая частота развития ИАО наблюдается при использовании троакарной методики фиксации имплантата, по сравнению с якорной [116]. В связи с этим делается вывод, что предпочтение целесообразно отдавать якорным или подобным технологиям.

Под эрозией СИ принято понимать большинство ИАО. Так, в эту группу попадают экспозиция СИ, т. е. возможность увидеть сетчатый имплантат сквозь

слизистую оболочку влагалища, экструзия, когда сетчатый имплантат пролабирует во влагалище, и перфорация, т. е. пролабирование сетчатого имплантата в полый орган [29].

Несмотря на то, что IUGA и ICS не рекомендуют применение этого общего термина, в большинстве публикаций используют именно его. Частота возникновения эрозий сетчатых протезов, описанная в публикациях, варьирует от 0 до 33% [109]. В мета-анализе Н. Abed и соавт. [101], включающем результаты обследования 11 785 пациентов, данное осложнение развилось в 10,3% случаев.

По опубликованным данным, количество эрозий после операций по поводу изолированного СНМ меньше, чем после хирургических вмешательств влагалищным доступом по поводу изолированного ПТО [49]. Так, по данным разных авторов, частота эрозий после операций по поводу изолированного СНМ составила от 0 до 7,3% [56, 88, 89] это число меньше по сравнению с 0-21% случаями, отмеченными в более ранних случайных контрольных испытаниях и исследованиях [81, 140, 142, 153].

Следует отметить, что проблемы, связанные с ИАО, ещё очень далеки от окончательного решения [42, 121, 153]. Нуждаются в уточнении не только вопросы, связанные с оценкой качества и биосовместимости имплантируемых протезов, методикой операции, но и с классификацией послеоперационных осложнений, патогенетических механизмов их развития, изучением реакции тканей в зоне контакта с имплантатом и др. [101, 120].

### **1.3 Клинико-экспериментальные исследования биосовместимости сетчатых имплантатов**

Осложнения, так или иначе ассоциированные с постановкой СИ, – «естественная» составляющая современной хирургии в целом и гинекологической практики как её составляющей [9, 12, 29, 53]. В связи с этим в последние десятилетия неоднократно предпринимались попытки уточнить в условиях эксперимента, с чем именно связаны возникающие осложнения [52, 66, 99, 112].

В акушерско-гинекологической практике Т.А. Перепеловой, описано интересное экспериментальное исследование на животных: «Динамика клинимоρφологических изменений при наложении обвивного шва на стенку матки». Это выполнялось для последующего подбрюшинного укрепления шва современными сетчатыми эндопротезами [39]. Исследование было посвящено проблеме состоятельности рубца на матке после кесарева сечения [2, 20, 24]. Шов автор предложил укреплять полипропиленовыми и поливинилиденфторидными сетчатыми эндопротезами. При этом экспериментальное исследование было посвящено изучению клинимоρφологических особенностей реакции миометрия на имплантацию полипропиленовых и поливинилиденфторидных сетчатых эндопротезов при подбрюшинном укреплении шва матки в динамике. Было выявлено, что лучшей биосовместимостью обладает частично рассасывающийся эндопротез «Proflex», который не вызывает выраженной дезорганизации миометрия и не препятствует регенерации гладкомышечной ткани.

Надо иметь в виду, что существующие объективные технические трудности при постановке СИ в область тазового дна у мелких экспериментальных животных ограничивают возможности по моделированию операции в эксперименте. Это приводит как к возникновению значимой погрешности в получаемом результате, так и к удорожанию эксперимента.

При изучении литературы и выкопировке данных посвящённой проблеме биосовместимости полипропилена, было выявлено, что в основном данные представлены производителями готовых наборов СИ или иностранными источниками [66, 95, 99, 112]. В основном экспериментальные исследования были направлены на изучение механических свойств СИ и на отсроченную реакцию тканей вокруг имплантата. Большая часть этих исследований посвящена проблемам абдоминальной хирургии и меньшая часть хирургии тазового дна.

В различных областях медицины активно используются достаточно широкий спектр шкал оценки состояния рубцов. Это челюстно-лицевая хирургия, реконструктивная и пластическая хирургия, дерматокосметология, травматология и т. д. [15, 19, 40, 48, 50, 110].

В 1990 г. Ванкуверская шкала оценки рубцов (таблица 2) являлась наиболее широко используемой для оценки послеожоговых рубцов, как в рутинной практике, так и в клинических исследованиях [21, 68].

Манчестерская шкала оценки рубцов (таблица 3) используемая с 1998 года учитывала дополнительные параметры рубца относительно окружающих тканей. Чем выше получались суммированные баллы (оценка), тем хуже определялось состояние рубца.

Так же описаны комбинации этих шкал в клинической практике при оценке ожоговой травмы у детей [15].

## Глава 2

### КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ И ПРОЛЕЧЕННЫХ ПАЦИЕНТОК

Всего за период с 2008 по 2018 гг. обследованы и пролечены 809 пациенток. Обследование и лечение проводили на базе отделения оперативной гинекологии ФГБНУ НИИ АГиР им. Д.О. Отта (руководитель отделения в 2007-2014 гг. – д.м.н., профессор Беженарь В.Ф.) и клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава РФ (руководитель клиники - д.м.н., профессор Беженарь В.Ф.).

Возраст пациенток варьировал от 45 до 75 лет. Из рисунка 9 видно, что пациентки по возрастным группам распределились более или менее равномерно.

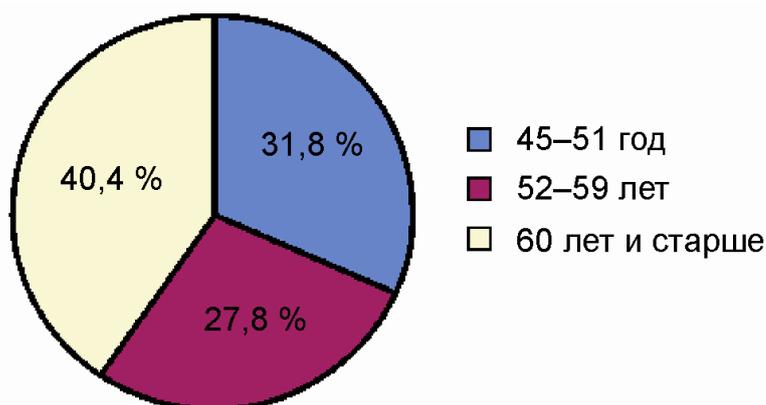


Рисунок 9 – Возрастная структура общего массива обследованных и пролеченных пациенток

Соматический анамнез пациенток в силу значительного возрастного диапазона был достаточно разнороден по возрастным группам. В той или иной степени, он был отягощён у 87,4% пациенток (707 наблюдений). Структура осложнений соматического анамнеза представлена в таблице 6. При этом необходимо помнить, что стандартная процедура обследования перед плановым оперативным вмешательством предусматривала исключение из общей группы женщин, которым по каким-либо соматическим причинам оперативное вмешательство было противопоказано.

Таблица 6 – Соматический анамнез пролеченных женщин

Соматические заболевания	Показатели	
	абс. число	%
Сердечно-сосудистые заболевания	284	35,1
Заболевания дыхательной системы	226	27,9
Заболевания желудочно-кишечного тракта	341	42,1
Обменно-эндокринные заболевания	307	38,0
Варикозная болезнь нижних конечностей	297	36,7
Прочие заболевания	171	21,1

Наличие гинекологических заболеваний было выявлено у 549 пациенток (67,9%). Данные о структуре и частоте гинекологических заболеваний отражены в таблице 7. Суммарное число заболеваний превышало 100%, так как у некоторых больных имелось сочетание нескольких заболеваний.

Таблица 7 – Гинекологический анамнез пролеченных женщин

Нозологическая форма	Абс. число	%
Аденомиоз	152	18,8
Миома матки	364	45,0
Доброкачественные гиперпластические процессы в эндометрии	121	15,0
Доброкачественные опухоли яичников	80	9,9
Доброкачественные заболевания шейки матки	152	18,8
Хронический двусторонний аднексит вне обострения	89	11,0

Роды у большинства пациенток протекали через естественные родовые пути (776 наблюдений, или 95,2%). У 64 пациенток (7,9%) роды закончились операцией кесарева сечения. У 308 женщин в анамнезе было двое и более родов (38,1%). При этом у некоторых из них вторые роды заканчивались операцией кесарева сечения. Роды крупным плодом (более 4 000 г) имели место в анамнезе 195 женщин (24,1%).

У 259 (32,0%) пациенток второй период родов осложнился наложением акушерских щипцов или вакуум-экстрактора, эпизио-перинеотомией, разрывом стенок влагалища и промежности и др.

Наше исследование подтвердило статистически значимое влияние осложненных родов на вероятность ПТО ( $52,2 \pm 1,77\%$ ,  $p < 0,01$ ). При этом влияния осложнений течения родов в анамнезе на вероятность возникновения ИАО после операции выявлено не было ( $7,9 \pm 0,95\%$ ,  $p > 0,05$ ). При гинекологическом обследовании пациенток стадирование ПТО проводилось по системе POP-Q (приложение А), пролапс II степени был диагностирован у 73 женщин, в сочетании со СНМ (9,0%), III степени – у 379 женщин (46,9%) и IV степени – у 357 женщин (44,1%). Распределение пациенток по степеням ПТО представлено на рисунке 10.

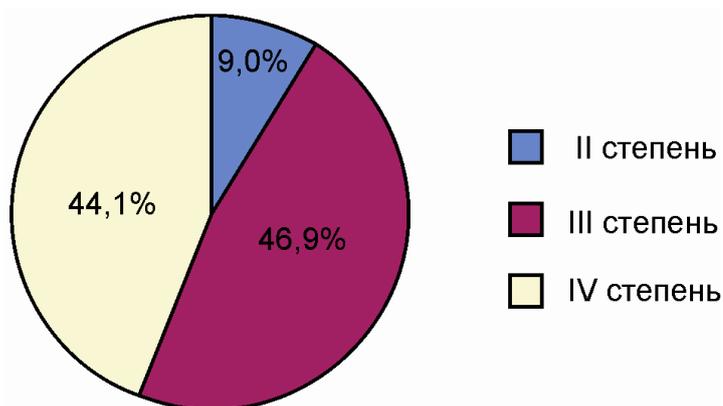


Рисунок 10 – Распределение пациенток по степени ПТО

Сочетанные нарушения мочеиспускания (стрессовое недержание мочи с ургентным компонентом или без него) наряду с наличием цистоцеле имело место у 497 пациенток (61,4%), в связи с чем проводилась коррекция недержания мочи с помощью слингов TVT и TVT-Obturator (Ethicon, США).

## **2.1 Краткое описание операций, выполненных, для лечения стрессового недержания мочи и пролапса тазовых органов**

Поскольку от момента начала исследования прошло более 10 лет, вполне естественно, что в столь быстро развивающейся области оперативной

гинекологии, как хирургия тазового дна с использованием СИ, сменилось несколько поколений как форм и материалов самих СИ, так и методик их установки [6, 10, 139]. При этом критерии, по которым материал СИ (преимущественно полипропилен) может рассматриваться как оптимальный или близкий к оптимальному, все эти годы остаются неизменными [14, 36, 46].

Виды оперативного вмешательства при ПТО и СНМ, использованные в данной работе представлены в таблице 1. Если их объединить по основным направлениям, то видно, что наиболее часто используемыми видами оперативных вмешательств были слинговые операции, как в виде самостоятельных операций, так и в сочетании с другими оперативными вмешательствами, несколько реже кольпоррафия с установкой вариантов системы Gynecare Prolift (Ethicon, США) и различные модификации лапароскопической промонтофиксации с использованием СИ Gynecare GyneMesh PS (Ethicon, США) (таблица 1). Необходимо отметить, что одним из достоинств слинговых операций является возможность их использования и как самостоятельный метод оперативного лечения, так и в сочетании с другими видами коррекции ПТО и СНМ.

## **2.2 Течение послеоперационного периода**

Ранний послеоперационный период у подавляющего большинства пациенток протекал без особенностей. В 27 наблюдениях (3,3%) выявлены осложнения ранние послеоперационные осложнения (таблица 8).

Таблица 8 – Операционные и ранние послеоперационные осложнения

Осложнение	n	%
Серома*	1	0,12
Гематома мягких тканей	8	0,99
Кровотечение	1	0,12
Тромбоз вен нижних конечностей	2	0,25
Расхождение краёв раны	2	0,25
Задержка мочи	5	0,62
Перфорация полого органа	3	0,37
Спинальный эпидурит	1	0,12
Невропатии	1	0,12
Острый инфаркт миокарда	2	0,25
Острый аппендицит	1	0,12
Всего	27	3,3

Примечание: \* – под термином «серома» мы понимали начальную фазу воспаления послеоперационной раны (T81 по МКБ 10)

Из таблицы следует, что острый аппендицит вряд ли можно как-либо связать с оперативным вмешательством. Острый инфаркт миокарда может косвенно свидетельствовать о том, что стандартный объём предоперационного обследования не всегда достаточно информативно отражает исходное состояние сердечно-сосудистой системы. Спинальный эпидурит и невропатии относятся к осложнениям анестезиологического пособия. Осложнения, связанные непосредственно с оперативным вмешательством, составляют 2,7% (22 наблюдения). Анализ структуры осложнений в зависимости от характера операционного вмешательства выявил следующее (таблица 9, рисунок 11).

Таблица 9 – Характер операционных и ранних послеоперационных осложнений

Осложнение		Кольпорафия с применением СИ (n=183)		Слинговые операции (n=497)		Лапароскопическая промонтофикация (n=129)	
Характер	n	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
		1		2		3	
Серома*	1	–	–	1	0,2	–	–
Гематома мягких тканей	8	1	0,5	6	1,2	1	0,8
Кровотечение	1	–	–	1	0,2	–	–
Расхождение краёв раны	2	1	0,5	1	0,2	–	–
Тромбоз вен нижних конечностей	2	–	–	1	0,2	1	0,8
Задержка мочи	5	–	–	3	0,6	2	1,6
Перфорация полого органа	3	–	–	3	0,6	–	–
Всего	22	2	1,1	16	3,2	4	3,1

Примечание: \* – под термином «серома» мы понимали начальную фазу воспаления послеоперационной раны (Т81 по МКБ 10)

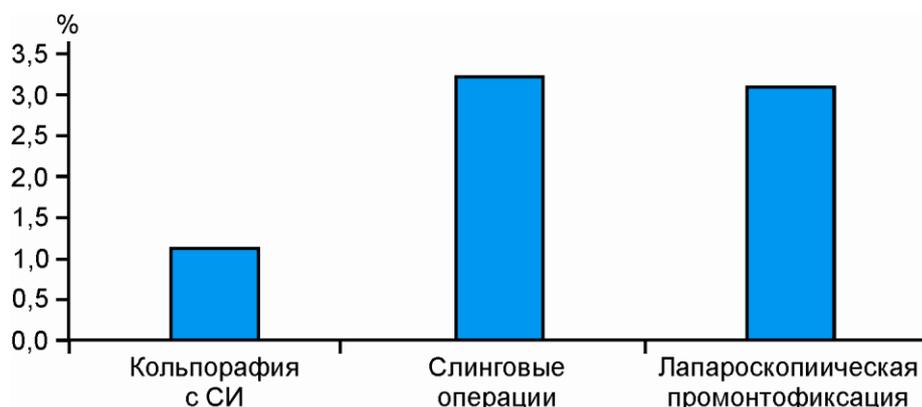


Рисунок 11 – Операционные и ранние послеоперационные осложнения в зависимости от характера операционного вмешательства ( $p > 0,05$ )

Слинговые операции и сакровагинопексия имели примерно равное количество осложнений, не превышающее 3,2%. Кольпорафия с применением

имплантатов сопровождалась осложнениями чуть более чем в 1% случаев. Однако количество наблюдений в данной группе почти в 3 раза меньше, чем, например, в группе sling-операций.

## Глава 3

## ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

ИАО зафиксированы в 64 наблюдениях, что составило 7,91%. Это соответствует общемировым данным [29, 31, 79, 98, 144].

Средний возраст пациенток с ЭССВ составил  $58,7 \pm 1,16$  года. Разница в возрасте между общей группой и группой пациенток с ИАО статистически не достоверна ( $p > 0,05$ ; таблица 10). При этом обращало на себя внимание, что возрастной диапазон группы пациенток с ЭССВ был значительно уже возрастного диапазона в общем массиве наблюдений.

Таблица 10 – Возраст пациенток по группам

№	Возраст, лет	Общее число больных (n=809)			В т.ч. эрозии (n=64)				
		n	$P \pm Sp, \%$	p	n	$P \pm Sp, \%$	p		
1	45-51	257	$31,77 \pm 1,638$	–	–	17	$26,56 \pm 5,564$	–	–
2	52-59	225	$27,81 \pm 1,576$	$p_{1-2} > 0,05$	–	16	$25,00 \pm 5,455$	$p_{1-2} > 0,05$	–
3	60 и старше	327	$40,42 \pm 1,726$	$p_{1-3} < 0,01$	$p_{2-3} < 0,01$	31	$48,44 \pm 6,296$	$p_{1-3} < 0,01$	$p_{2-3} < 0,01$

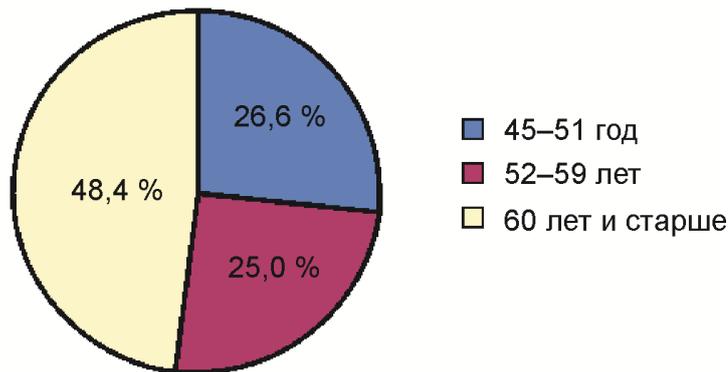


Рисунок 12 – Возрастная структура группы пациенток с ИАО

При этом отсутствие статистически достоверной разницы в среднем возрасте пациенток в общем массиве обследованных и леченых женщин и в группе пациенток с ЭССВ позволяет утверждать, что соматический анамнез

существенного влияния на вероятность развития ЭССВ не оказывал, тем более, что он был сопоставим в общей группе и группе с ЭССВ (таблица 11).

Таблица 11 – Соматический анамнез по группам женщин

Соматические заболевания	Общая группа		Группа с ИАО		Р
	абс. число	%	абс. число	%	
Сердечно-сосудистые заболевания	284	35,1±1,68	23	35,9±6,05	>0,05
Заболевания дыхательной системы	226	27,9±1,58	16	25,0±5,46	>0,05
Заболевания желудочно-кишечного тракта	341	42,1±1,74	28	43,8±6,25	>0,05
Обменно-эндокринные заболевания	307	38,0±1,71	23	35,9±6,05	>0,05
Варикозная болезнь	297	36,7±1,70	22	34,4±5,98	>0,05
Прочие заболевания	171	21,1±1,44	17	26,6±5,56	>0,05

Структура сроков выявления ЭССВ после оперативных вмешательств представлена на рисунке 13.

Из рисунка следует, что диапазон выявления ЭССВ – от 1 до 36 мес. и более. При этом основная масса выявления ЭССВ приходится на диапазон от ½ года до 3 лет (68,8%). При этом пик выявления ЭССВ приходится на диапазон от года до 3 лет (рисунок 14).

Интересно отметить, что время формирования ЭССВ в определённой степени зависело от локализации процесса. Так, раньше всего формировались ИАО на передней стенке влагалища (рисунок 15).

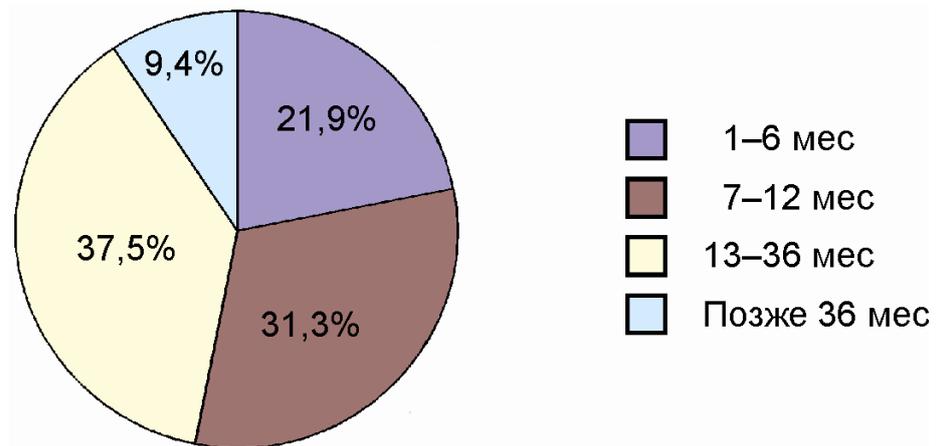


Рисунок 13 – Сроки выявления эрозий после операций

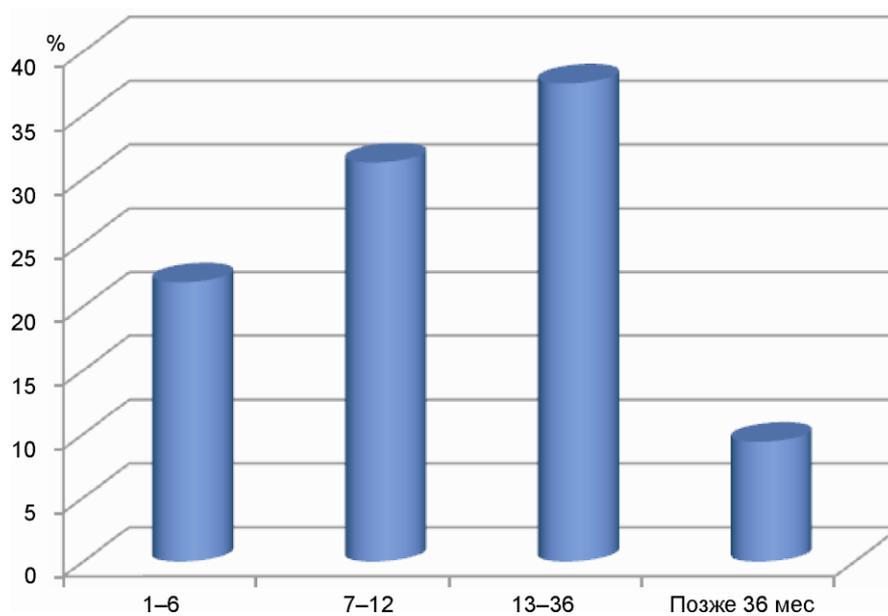


Рисунок 14 – Процент выявления ЭССВ по месяцам после операции

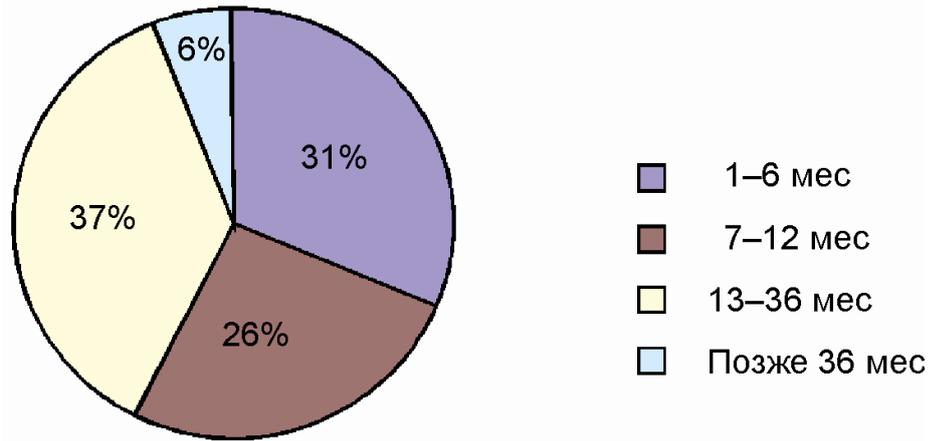


Рисунок 15 – Сроки выявления эрозий передней стенки влагалища

При этой локализации ЭССВ 57% случаев формировались в течение первого года после оперативного вмешательства. При этом 31% ЭССВ формировался в первые 6 мес. Несколько позже формировались ИАО на задней стенке влагалища (рисунок 16).

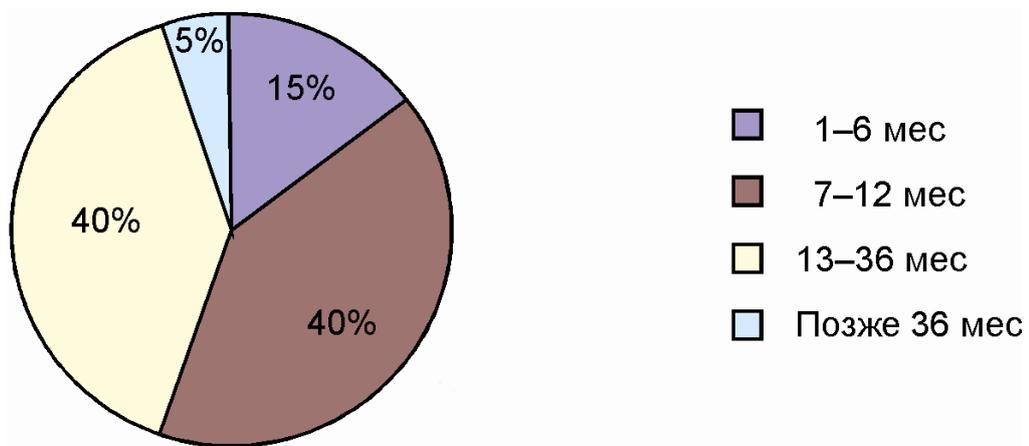


Рисунок 16 – Сроки выявления эрозий задней стенки влагалища

В течение первого года после оперативного вмешательства формировалось почти столько же ЭССВ (55%). Однако в первые 6 мес. формировалось только 15% ЭССВ, и эта разница статистически значима ( $p < 0,01$ ). Позднее всего формировались ЭССВ субуретральной локализации (рисунок 17).

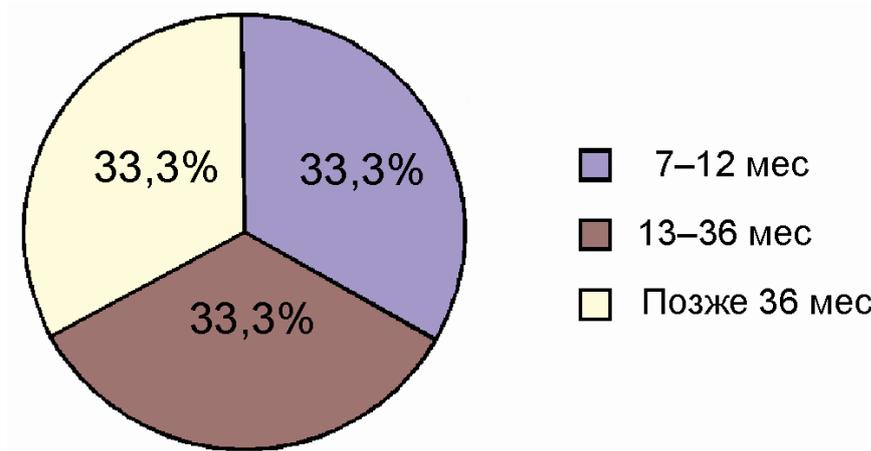


Рисунок 17 – Сроки выявления субуретральных эрозий

В первые 6 мес. после оперативного вмешательства ЭССВ данной локализации выявлено не было. Анализ частоты встречаемости ЭССВ в зависимости от типа оперативного вмешательства показал, что основное количество ИАО связано со слинговыми операциями (таблица 12).

Таблица 12 – Соотношение встречаемости ЭССВ в структуре выполненных оперативных вмешательств

Вид оперативного вмешательства	n	%
Кольпорафия с использованием СИ	14	21,9
Слинговые операции	38	59,3
Лапароскопическая промонтофиксация	12	18,8
Всего	64	100

К факторам риска возникновения ЭССВ, несомненно, относится возраст пациентки. Коэффициент корреляции ( $r$ ) между возрастом и вероятностью ИАО в целом составил 0,839. Эта же закономерность проявлялась и в группах по видам оперативного вмешательства (таблица 13).

Таблица 13 – Корреляции между возрастом пациентки и частотой ЭССВ

Группа	Коэффициент корреляции (r)
Все наблюдения	0,839*
Слингвые операции	0,777*
Лапароскопическая промонтофиксация	0,797*
Кольпорафия с использованием сетчатых имплантатов	0,798*

Примечание: \* тесная (сильная) корреляционная связь

Локализация ЭССВ в целом представлена на таблице 14.

Таблица 14 – Локализация ЭССВ

№	Локализация	Абс. число	P±Sp,%	p	
1	Передняя стенка влагалища	24	37,5±3,94	–	–
2	Задняя стенка влагалища	31	48,4±3,43	$p_{1-2} < 0,05$	–
3	Субуретрально	9	14,1±4,37	$p_{1-3} < 0,01$	$p_{2-3} < 0,01$
4	Всего ЭССВ	64	100%	–	–

Эрозии слизистой оболочки передней стенки влагалища диагностированы в 37,5% наблюдений, задней стенки влагалища – в 48,4% наблюдений, субуретрально – в 14,1% наблюдений (рисунок 18).

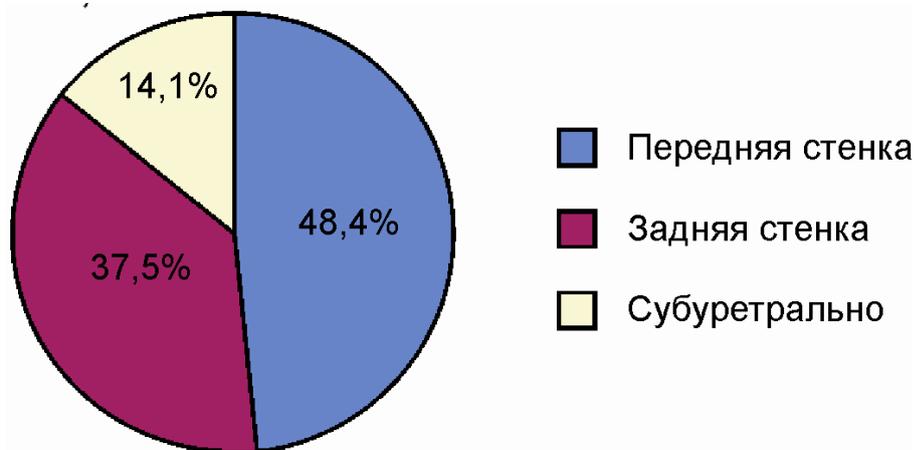


Рисунок 18 – Структура ЭССВ по локализации

При этом, чем более старшего возраста были пациентки, тем выше была вероятность образования ЭССВ именно на задней стенке влагалища ( $r=0,466$ ).

### **3.1 Комплексная визуальная оценка состояния анатомической области имплантации**

Визуально дефекты слизистой стенки влагалища или ЭССВ могут существенно отличаться (рисунки 19, 20).



Рисунок 19 – Участок имплантата TVT-O неприкрытый слизистой влагалища в зоне послеоперационного рубца и по ходу имплантата



Рисунок 20 – Участок имплантата неприкрытый слизистой передней стенки влагалища в зоне послеоперационного рубца

Для количественной оценки видимых изменений на стенках влагалища возникла необходимость в использовании какой-либо специализированной шкалы. Рассматривая Ванкуверскую и Манчестерскую шкалы оценки состояния рубца как базисные, с учётом специфики проблемы мы предложили шкалу оценки зоны имплантации (ШОЗИ). В различных ситуациях, выходящих за рамки использования данных шкал, но требующих оценки состояния рубца, на их основе так же уже разрабатывали и использовали комбинированные шкалы, учитывающие специфику области применения.

Анализ показал, что целесообразно с учётом специфики области применения оценивать следующие параметры: цвет, высота/толщина, эластичность и рельеф относительно окружающей слизистой оболочки. Каждый из параметров оценивали по балльной системе с интервалом оценки от 0 до 3. Минимальная оценка по ШОЗИ соответствует 0, максимальная – 12 (таблица 4).

Данному виду исследования были подвергнуты 62 пациентки в возрасте от 45 до 75 лет, находившиеся под наблюдением после коррекции ПТО с использованием СИ. Основную группу составили 32 пациентки с послеоперационной ЭССВ. В контрольную группу вошли 30 пациенток с неосложнённым течением позднего послеоперационного периода.

Состояние зоны имплантации в основной группе при оценке по предложенной шкале составило в среднем  $6,5 \pm 0,3$  балла, тогда как в группе сравнения оно соответствовало  $0,8 \pm 0,2$  балла (рисунок 21). Разница была статистически достоверна ( $p < 0,05$ ).

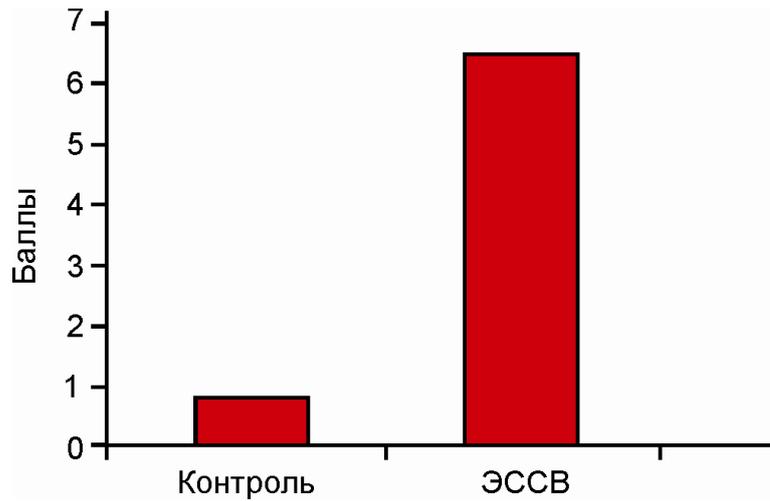


Рисунок 21 – Состояние зоны имплантации по ШОЗИ

При этом основная группа была очевидно не однородна (рисунки 22, 23). В 15 наблюдениях количество баллов не превышало 5 (1-я подгруппа), в остальных 17 (2-я подгруппа) оно соответствовало 6 баллам и более (рисунок 24).



Рисунок 22 – Оценка 5 баллов по ШОЗИ



Рисунок 23 – Оценка 10 баллов по ШОЗИ

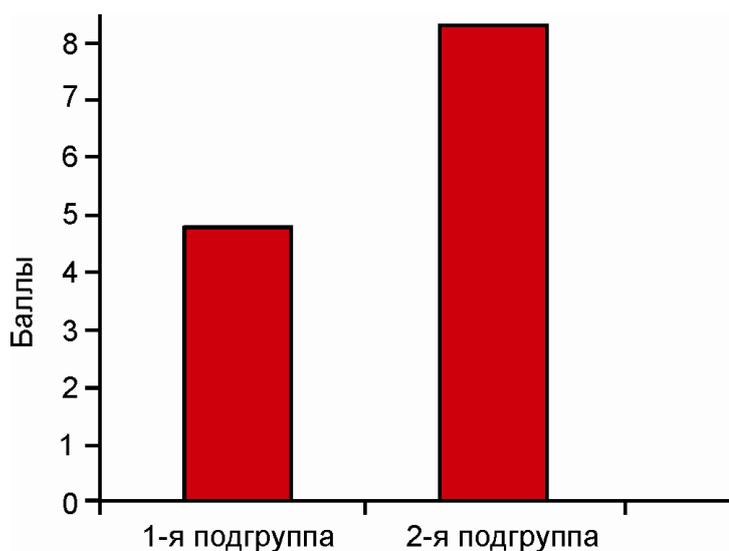


Рисунок 24 – Состояние зоны имплантации по ШОЗИ  
в подгруппах пациенток с ЭССВ

В 1-й подгруппе среднее количество баллов соответствовало  $4,3 \pm 0,2$  балла, во 2-й –  $7,6 \pm 0,3$  балла. Разница баллов в 1-й подгруппе в сравнении с контрольной группой и со 2-й подгруппой статистически достоверна ( $p < 0,05$ ). В зоне имплантации в 1-й подгруппе пациенток отсутствовали выраженные структурные

изменения, тогда как во 2-й подгруппе структурные изменения в зоне имплантации имели выраженный манифестный характер.

При этом обращает на себя внимание тот факт, что в 1-й подгруппе в протоколах операций 13 из 15 (86,7%) пациенток указано, что оперативное вмешательство протекало без особенностей. В отличие от неё, во 2-й подгруппе в 14 из 17 протоколов (82,4%) отмечены различные сложности постановки СИ, такие как трудности отсепаровки тканей, повышенная кровоточивость тканей, длительность оперативного вмешательства и т. д. Именно в этой подгруппе находились все пациентки (2 наблюдения) со «сморщиванием» имплантата.

В 1-й подгруппе основными причинами формирования ЭССВ явились биологические факторы – асептический воспалительный процесс и гипоэстрогения. Это привело к менее выраженным визуально определяемым изменениям в области имплантации (рисунок 25). Именно этот вариант формирования ИАО следует, вероятно, рассматривать как ЭССВ.



Рисунок 25 – Эрозия слизистой стенки влагалища

Во 2-й подгруппе ведущими причинами формирования ЭССВ были, видимо, погрешности в определении зоны имплантации, сморщивание СИ, недостаточный гемостаз и другие факторы, спровоцировавшие более выраженные изменения в данной области (рисунок 26). Представляется, что данная форма ИАО является в большей степени протрузией, чем эрозией.



Рисунок 26 – Протрузия слизистой стенки влагалища

Таким образом, предложенная балльная шкала оценки состояния области постановки сетчатых имплантатов позволяет просто и доступно объективизировать различие в состоянии указанной зоны у пациенток с осложнённым и неосложнённым течением позднего послеоперационного периода.

Выявленные при использовании ШОЗИ подгруппы позволили предположить гетерогенность имплантат-ассоциированных осложнений, рассматриваемых как ЭССВ. Представляется, что данная группа ИАО гетерогенна и может быть подразделена на две: эрозию слизистой оболочки стенки влагалища (ЭССВ), вызванную преимущественно биологическими причинами, и протрузию слизистой оболочки стенки влагалища (ПССВ), в патогенезе которой значительное место занимают ятрогенные факторы риска.

## Глава 4

### **РЕАКЦИЯ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА НА ВВЕДЕНИЕ ПОЛИПРОПИЛЕНОВОГО СИНТЕТИЧЕСКОГО ИМПЛАНТАТА (экспериментальное исследование)**

Исследование проводили на самках мышей-гибридов СВА×С57ВL/6 (Питомник лабораторных животных «Рапполово»). Выбор мышей данного вида определялся тем, что они более 15 лет успешно используются в качестве экспериментальной модели при изучении биологических ответов на различные раздражители в медицине [32].

Измельченный порошок полипропиленовой сетки ресуспендировали в стерильном изотоническом растворе натрия хлорида и вводили мышам опытной группы (30 голов) внутривентриально по 2 мл суспензии на животное шприцем с иглой 18 G. Контрольные животные (30 голов) получали инъекцию аналогичного объема изотонического раствора натрия хлорида.

Выбор брюшной полости в качестве места для введения исследуемого материала был основан на известном наблюдении, постулировавшем, что, несмотря на то, что в оперативной гинекологии имплантаты фиксируются в субфасциальном слое стенки влагалища, а в абдоминальной хирургии – к фасциям и мышцам передней брюшной стенки, характер воспалительной реакции на различные инородные материалы отличается удивительным постоянством и заключается в быстром накоплении огромных количеств фагоцитов, особенно моноцитов и тканевых макрофагов [112].

Для оценки фагоцитарной активности использовали фагоцитарное число (ФЧ), т. е. среднее количество частиц, поглощенных одним фагоцитом, и фагоцитарный индекс (ФИ), т. е. отношение числа фагоцитов, поглотивших частицы, к общему числу просмотренных фагоцитов [18].

В ходе исследования фагоцитарной функции перитонеальных макрофагов мышей после введения измельченной полипропиленовой сетки установили следующее (таблица 15). На 20-е сутки после введения суспензии, содержащей

измельченную полипропиленовую сетку, зафиксировано достоверное снижение фагоцитарного индекса на 25%. Однако на последующих временных отрезках различий между группами не зафиксировано.

Таблица 15 – Динамика показателей фагоцитоза перитонеальными макрофагами экспериментальных животных

Сутки после введения суспензии	ФЧ, %		ФИ, усл. ед.	
	контроль	опыт	контроль	опыт
20	95,1±2,3	95,0±2,0	12,1±0,8	8,9±1,2*
40	97,2±1,4	95,0±4,1	12,6±2,5	14,8±2,8
60	97,3±1,8	93,7±4,4	15,2±1,0	15,5±2,5

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с контрольной группой

При исследовании параметров цитокиновой реакции установили следующее. В отношении ИЛ-1 и ИЛ-5 ни в одном образце лаважной жидкости не было выявлено значений, превышающих чувствительность использованного метода (25 пг/мл). Повышенные содержания ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-22 и интерферон-гамма были обнаружены в лаважной жидкости лишь у единичных животных. Минимальные концентрации ИЛ-10 (от 2 до 15 пг/мл) и ИЛ-13 (от 2 до 25 пг/мл) были определены в лаважной жидкости примерно у половины животных (таблица 16).

Таблица 16 – Содержание интерлейкинов в лаважной жидкости животных

Показатель	Контроль		Опыт	
	ИЛ-10, P±Sp, %	ИЛ-15, P±Sp, %	ИЛ-10, P±Sp, %	ИЛ-15, P±Sp, %
Содержание, пг/мл	7,7±2,71	13,2±3,42	8,7±2,87, $p > 0,05$	17,2±3,72, $p > 0,05$

При этом достоверных различий между контрольной и опытной группами не выявлено (рисунок 27).

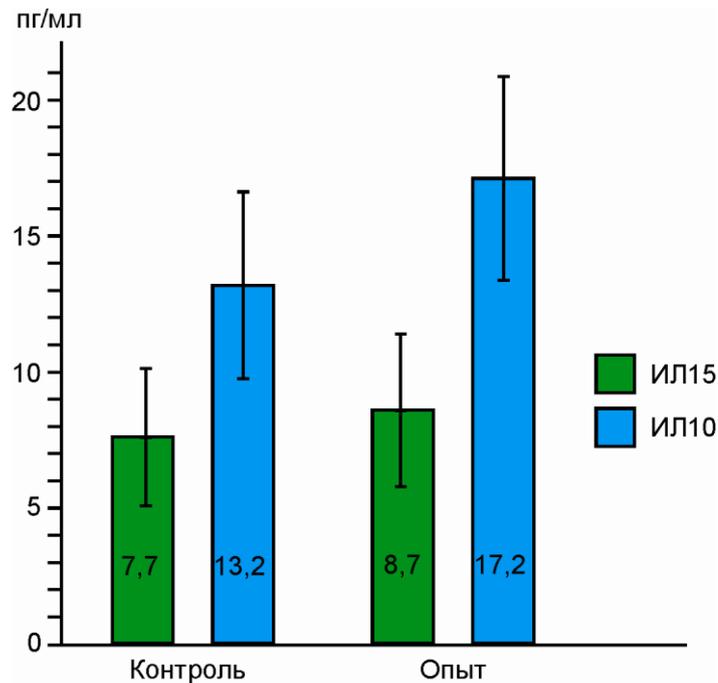


Рисунок 27 – Содержание ИЛ-10 и ИЛ-15  
в лаважной жидкости подопытных животных ( $p > 0,5$ )

Результаты исследования демонстрируют, что предложенная нами методика, заключающаяся в том, что замороженный в криостате фрагмент имплантата измельчают с помощью микротомы до частиц размером менее 10 мкм, высушивают, стерилизуют, ресуспендируют в стерильном изотоническом растворе натрия хлорида и вводят внутривентриально мелким лабораторным животным с помощью шприца и далее исследуют показатели функциональной активности различных биологически активных веществ, позволяет достоверно оценить реакции организма экспериментального животного на введение СИ.

Вместе с тем возможность забирать образующийся экссудат на любом этапе послеоперационного периода может использоваться и для решения других задач.

Предлагаемый способ реализует новый экспериментальный подход к оценке биосовместимости сетчатых синтетических имплантатов, обеспечивает минимальную хирургическую травматичность, возможность изучения клеточных и цитокиновых реакций местного иммунитета, позволяет использовать мелких

лабораторных животных, что упрощает и удешевляет эксперимент, расширяет возможности исследователей.

В ходе эксперимента установлено, что при уменьшении хирургической травмы путем инъекционного введения суспензии измельченной полипропиленовой сетки GyneMesh, после завершения острой реакции организма на инородное тело (20-е сутки) продолжается умеренное местное иммунодепрессивное действие исследованного имплантата, проявляющееся в снижении фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов. На более поздних сроках (40- и 60-е сутки) исследованные показатели у подопытных животных не отличались от контроля.

Таким образом, достаточно хорошая биосовместимость и инертность синтетического материала, используемого в наборах Prolift, TVT, позволяет минимизировать вероятность ЭССВ. Это позволяет с высокой долей вероятности утверждать, 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. С другой стороны, умеренное местное иммунодепрессивное действие СИ позволяет предположить, что какие-либо отклонения в ходе значительно более травмирующих, чем в условиях эксперимента, хирургических манипуляций будут увеличивать этот риск. Кроме того, выглядит обоснованным предположение, что степень выявленного в условиях эксперимента на животных местного иммунодепрессивного действия СИ не может быть напрямую экстраполирована на женщин. Такие факторы, как возраст пациенток, гипоэстрогения, отягощённый соматический анамнез и другие отягощающие обстоятельства, могут усиливать выявленный в эксперименте иммунодепрессивный компонент, что также будет увеличивать риск ЭССВ. Это в определённой степени подтверждает возможность того, что сама по себе группа осложнений, трактуемая как ЭССВ, может быть гетерогенной, что было предположено в главе 3.1.

## Глава 5

### ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭРОЗИИ СТЕНКИ ВЛАГАЛИЩА

Задачей данного этапа исследования было изучение гистологических и иммуногистохимических особенностей ЭССВ, возникших после выполнения корригирующих пролапс гинекологических операций с использованием синтетических имплантатов.

Материалом для исследования послужили биоптаты стенки влагалища 47 пациенток в возрасте от 45 до 75 лет. Средний возраст составил  $57,3 \pm 9,1$  года. Основную группу составили 32 пациентки с послеоперационной эрозией стенки влагалища после коррекции генитального пролапса синтетическими имплантатами. Средний возраст в этой группе был  $56,7 \pm 9,35$  года. Для коррекции использовали легкие крупноячеистые полипропиленовые имплантаты. В контрольную группу (группу сравнения) вошли 15 пациенток с пролапсом стенок влагалища в сочетании со стрессовым недержанием мочи или без него, не имевшие осложнений операционной коррекции на протяжении 22-26 мес. Средний возраст пациенток данной группы составил  $58,67 \pm 8,70$  года.

Биопсию стенки влагалища в основной группе производили из зоны эрозии. Биопсию стенки влагалища контрольной группы производили в зоне послеоперационного шва. Количественную оценку результатов исследования оценивали при помощи микроскопии в отделении патоморфологии ФГБНУ НИИ АГиР им. Д.О. Отта. Микропрепараты исследовали с настройкой освещения по Кёллеру при увеличении 40 и 100 для получения общего представления о результатах ИГР. Количественную оценку результатов иммуногистохимической реакции проводили на микрофотографиях, полученных с помощью системы фиксации микроскопических изображений, состоящей из микроскопа Nikon Eclipse E400, цифровой камеры Nikon DXM1200, персонального компьютера на базе Intel Pentium 4, программного обеспечения «АСТ-1», версия 2.12.

Из фотосъемки исключались поля зрения, содержащие дефекты ткани, дефекты окрашивания и артефакты.

Фотосъемку производили при увеличении 400 (окуляр  $\times 10$ , объектив  $\times 40$ ), с полным закрытием апертурной диафрагмы, при поднятом конденсоре, в режиме Photo, время экспозиции  $\frac{1}{20}$  с, чувствительность камеры максимальная, размер изображения  $1280 \times 1024$  пикселей, графический формат изображения JPEG (normal). Для количественного анализа экспрессии рецепторов эстрогенов  $\alpha$  и эстрогена  $\beta$  использовали систему компьютерного анализа изображений «Морфология 5.2».

### 5.1 Результаты гистологического исследования

При гистологическом исследовании биоптатов стенки влагалища в основной группе в 100% случаев выявлены морфологические признаки хронического воспалительного процесса (лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация) в сочетании с экссудативным воспалением. Слабая и умеренная степень хронического воспаления были выявлены в 50% (16) случаев (рисунок 28).

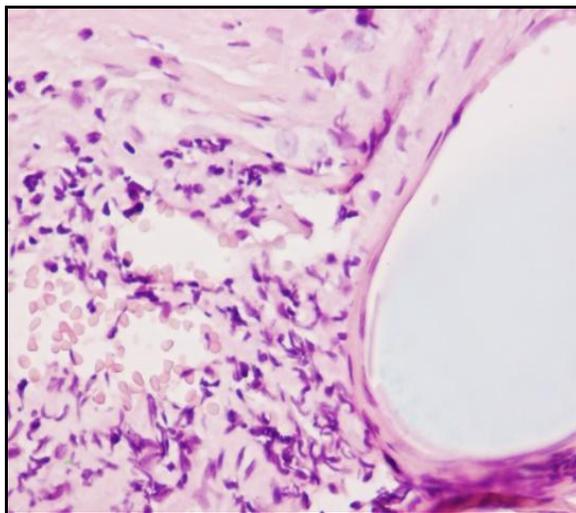


Рисунок 28 – Фрагмент имплантата, окруженный тонкими прослойками соединительной ткани со скудной воспалительной инфильтрацией.

Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

Слабо выраженный воспалительный процесс был представлен лимфоцитарной инфильтрацией, тогда как в 21,9% (7) биоптатов при умеренной степени воспаления отмечалась лимфоцитарно-экссудативная инфильтрация (рисунок 29).

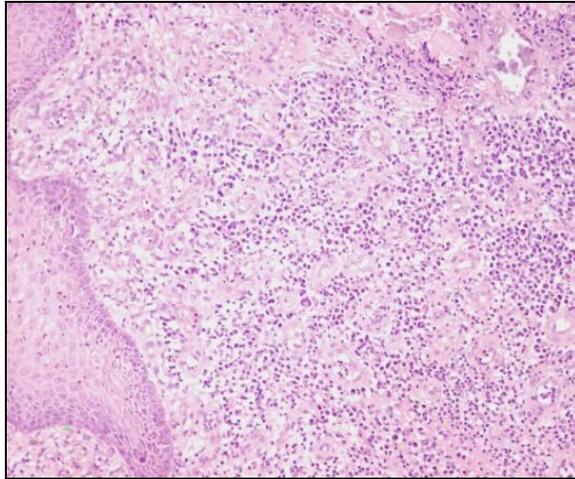


Рисунок 29 – Воспалительная инфильтрация под многослойным плоским эпителием стенки влагалища. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

Выраженная воспалительная инфильтрация в сочетании с отеком выявлена в половине исследований (16) и характеризовалась смешанноклеточным воспалением с примесью эозинофилов, данные представлены на рисунке 30.

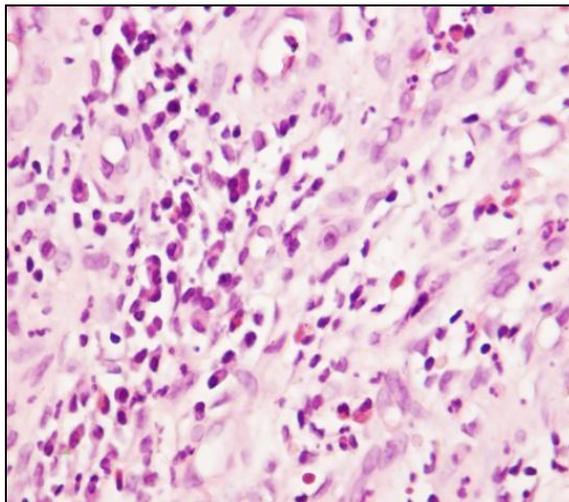


Рисунок 30 – Выраженная воспалительная инфильтрация: плазмоциты, нейтрофильные лейкоциты, единичные эозинофилы.

Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

В группе сравнения воспалительные изменения выявлены в 86,7% (15) биоптатов и представлены преимущественно слабо выраженной степенью воспаления (60% – 9 случаев). Умеренная степень воспаления имела место в 26,7% (4), при этом воспалительных изменений не отмечалось в 13,3% (2) исследований.

При оценке степени васкуляризации исследуемой ткани в основной группе в 17 биоптатах отмечалась слабая степень васкуляризации, что составило 53,1% от общего количества исследуемого материала ( $p < 0,05$ ). Средняя степень васкуляризации была выявлена только в 9,4% (3) случаев ( $p < 0,05$ ). Выраженная степень васкуляризации отмечена в 37,5% исследуемого материала (12 случаев,  $p < 0,05$ ).

В группе сравнения преобладала умеренная степень васкуляризации в 80% (12) биоптатах, тогда как слабая и выраженная степени васкуляризации отмечены в единичных случаях (1 наблюдение – 6,7%, и 2 наблюдения – 13,3% соответственно).

Помимо степени васкуляризации обращали на себя внимание циркуляторные нарушения в виде тромбоза капиллярного русла с периваскулярными диапедезными кровоизлияниями (рисунок 31).

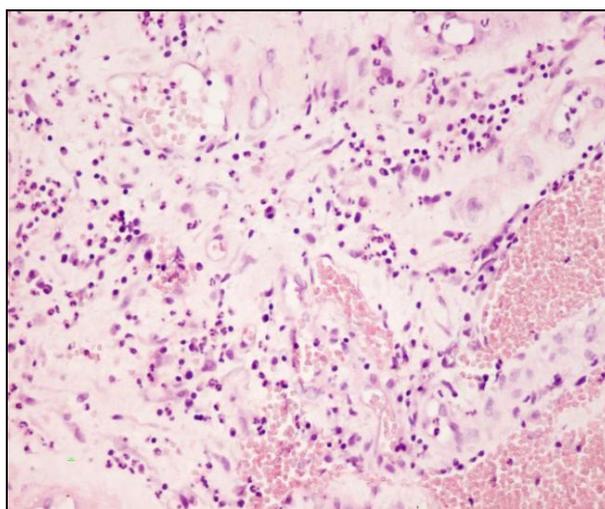


Рисунок 31 – Выраженное полнокровие микроциркуляторного русла с кровоизлияниями. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

Циркуляторные нарушения были представлены слабой степенью изменений в 34,4% (11) случаев. Умеренная и выраженная степень нарушения циркуляции отмечена в 9 и 7 случаях, что составило 28,1% и 21,9% от общего числа. В пяти исследуемых биоптатах циркуляторных нарушений выявлено не было, что составило 15,6%.

При исследовании реципиентной зоны у пациенток со слабой степенью выраженности хронического воспаления, представленной лимфоцитарной инфильтрацией, и сниженной васкуляризацией отмечено выраженное разрастание тонких прослоек соединительной ткани вокруг инородного компонента.

В группе сравнения циркуляторные нарушения были представлены слабой и умеренной степенью проявлений в 20% и 6,7% (3 и 1) случаев соответственно. Выраженных циркуляторных нарушений в данной группе выявлено не было.

Таким образом, у всех пациенток с ЭССВ после постановки синтетических имплантатов, в отличие от группы сравнения, отмечались более выраженные признаки воспалительного процесса. При этом обращали на себя внимание полярные проявления васкуляризации ткани. Если в контрольной группе васкуляризация была в основном умеренной, то в основной группе преобладали два гистологически разнонаправленных процесса.

В одних случаях имела место слабо выраженная васкуляризация, характерная для вялотекущего процесса (рисунок 32), визуально проявляющегося минимально выраженными изменениями в области формирования ИАО. Этот вариант формирования ИАО мы отнесли к ЭССВ (см. раздел 3.1). Одним из определяющих факторов формирования ИАО является, по-видимому, длительная гипоэстрогения.

В других случаях наблюдалась интенсивно выраженная васкуляризация (рисунок 33), визуально проявляющиеся выраженные изменения области формирования рубца. Данный процесс сопровождается усилением формирования соединительнотканного компонента.

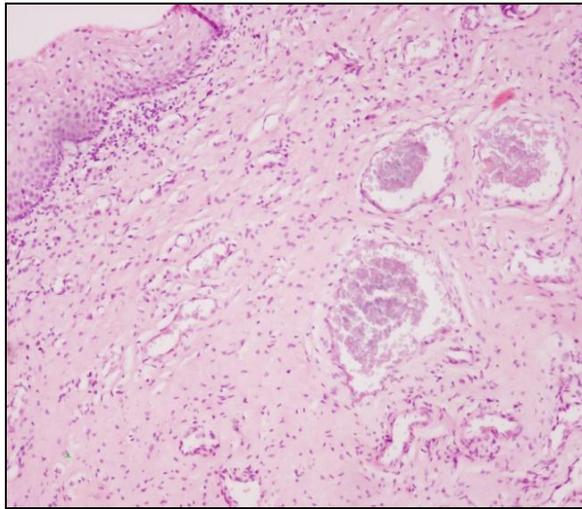


Рисунок 32 – Стенка влагалища со скудной субэпителиальной воспалительной инфильтрацией и умеренной степенью васкуляризации.

Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

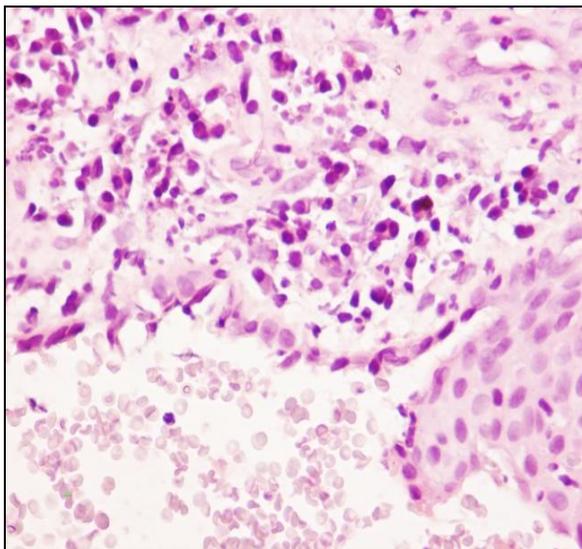


Рисунок 33 – Поверхность стенки влагалища в зоне ИАО со смешанноклеточной воспалительной инфильтрацией и кровоизлияниями.

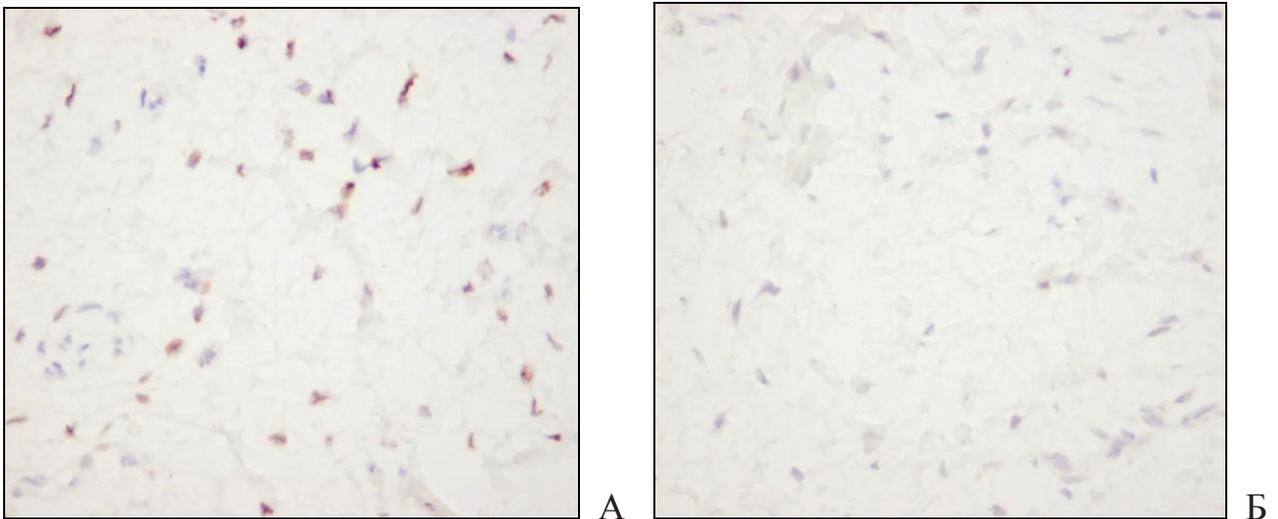
Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

Этот вариант формирования ИАО мы отнесли к ПССВ (см. раздел 3.1). Данное развитие ИАО не подразумевает под собой гипоэстрогению или воспаление, как ведущий фактор патогенеза. Речь здесь должна идти, скорее, о погрешности в определении зоны имплантации, препятствующей полноценному

формированию рубцовой зоны, что проявляется, как правило, смещением имплантата и может сопровождаться его деформацией или «сморщиванием».

## 5.2 Результаты иммуногистохимического исследования

Несмотря на то, что патофизиология пролапса тазовых органов сих пор неясна, считается, что в ее развитии участвуют генетические и средовые факторы, т.е. заболевание имеет многофакторную природу. Половые гормоны также играют важную роль в патогенезе заболевания. Так, эстроген и его рецепторы являются общепризнанными факторами, участвующими в формировании пролапса гениталий. У человека были идентифицированы два типа рецепторов, названные ER-бета ( $\beta$ ) и ER-альфа ( $\alpha$ ). Помимо этого, рецепторы эстрогена по-разному экспрессируются в период пременопаузы и постменопаузы. Так рецепторы эстрогена  $\alpha$  в стенке влагалища присутствуют в указанные периоды (рисунок 34), тогда как экспрессия рецепторов эстрогена  $\beta$  отсутствует или выявляется на крайне низком уровне.



А – положительная экспрессия рецепторов биоптате стенки влагалища;  
 Б – отрицательная экспрессия рецепторов в биоптате стенки влагалища.

Рисунок 34 – Экспрессия рецепторов ER- $\alpha$  в биоптатах. ИГХ  $\times 400$

Результаты иммуногистохимического исследования биоптатов стенки влагалища показали, что экспрессия рецепторов ER- $\alpha$  отмечалась во всех исследуемых образцах, как в основной группе, так и в группе сравнения, вне зависимости от возраста пациенток и использования местных эстрогеновых препаратов.

При исследовании площади экспрессии ER- $\alpha$  в биоптатах основной группы выявлено достоверное повышение экспрессии маркера по сравнению с контрольной группой. Данные представлены на рисунке 35.

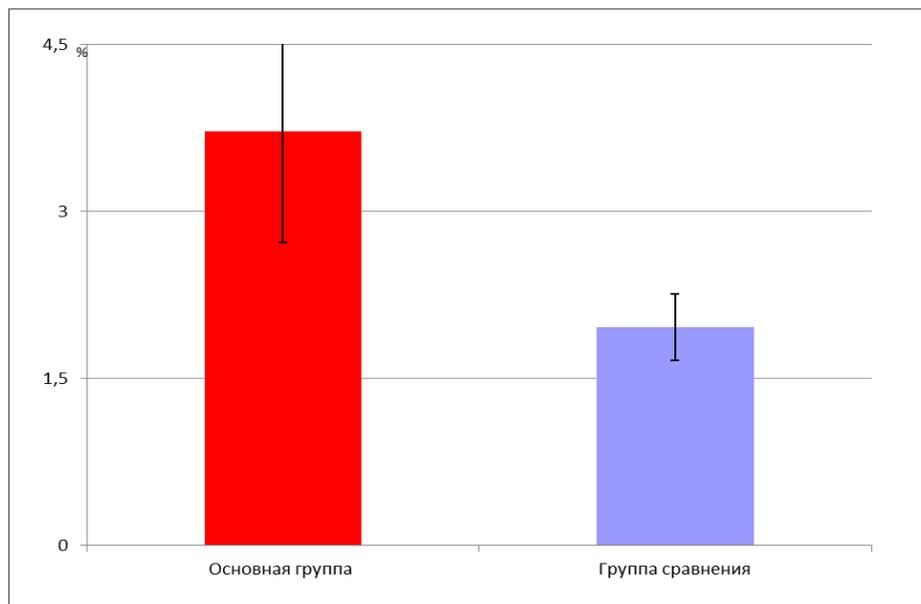


Рисунок 35 – Сравнительная оценка площади экспрессии рецепторов ER- $\alpha$  в исследуемых группах ( $p < 0,05$ )

При оценке оптической плотности экспрессии рецепторов ER- $\alpha$  достоверное отличие не наблюдалось. Данные представлены на рисунке 36.

Оценка экспрессии рецепторов ER- $\beta$  в исследуемых биоптатах показала разнонаправленный характер. В группе сравнения площадь экспрессии была минимальная. На рисунке 37 представлена положительная экспрессия рецепторов ER- $\beta$ .

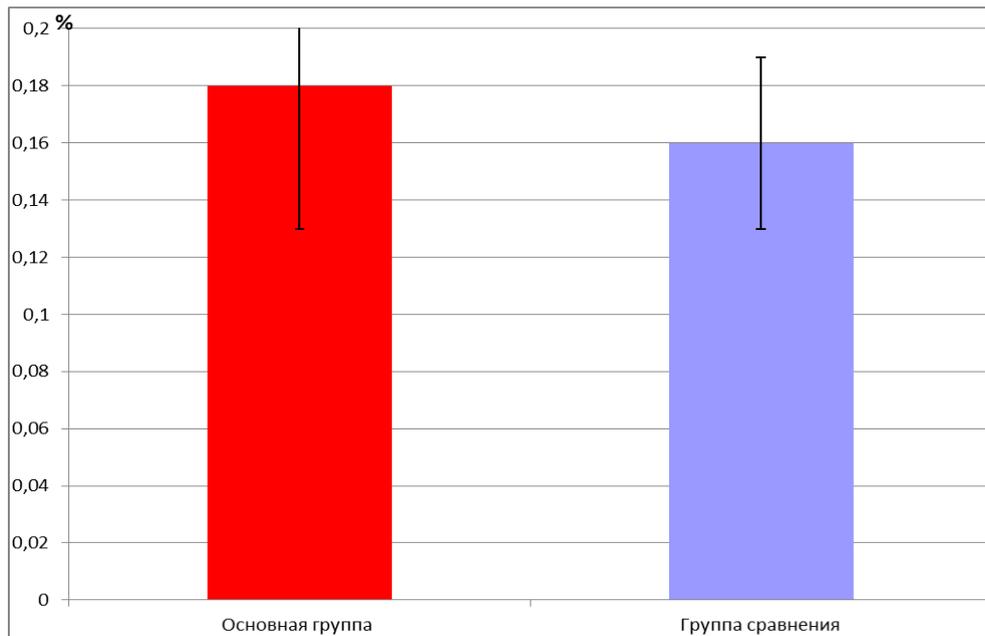


Рисунок 36 – Сравнительная оценка оптической плотности экспрессии рецепторов ER- $\alpha$  в исследуемых группах ( $p > 0,05$ )

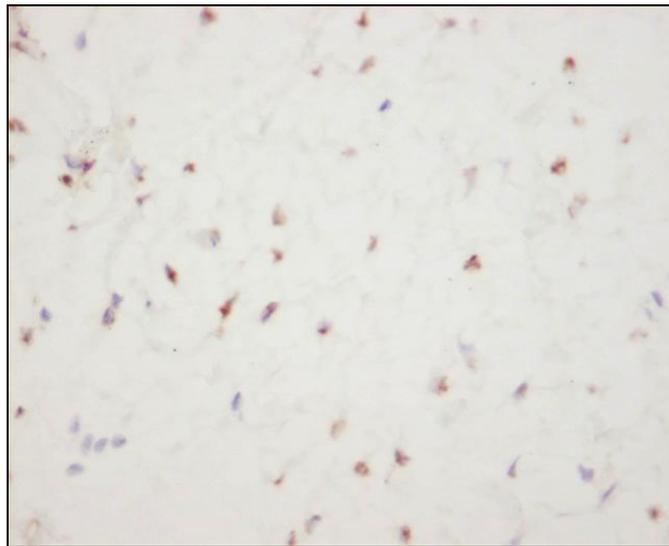


Рисунок 37 – Положительная экспрессия рецепторов ER- $\beta$  в биоптате стенки влагалища. ИГХ  $\times 400$

При сравнении площади экспрессии рецепторов ER- $\beta$  в основной группе наблюдалось достоверное повышение экспрессии исследуемого маркера при сопоставлении с группой сравнения (рисунок 38).

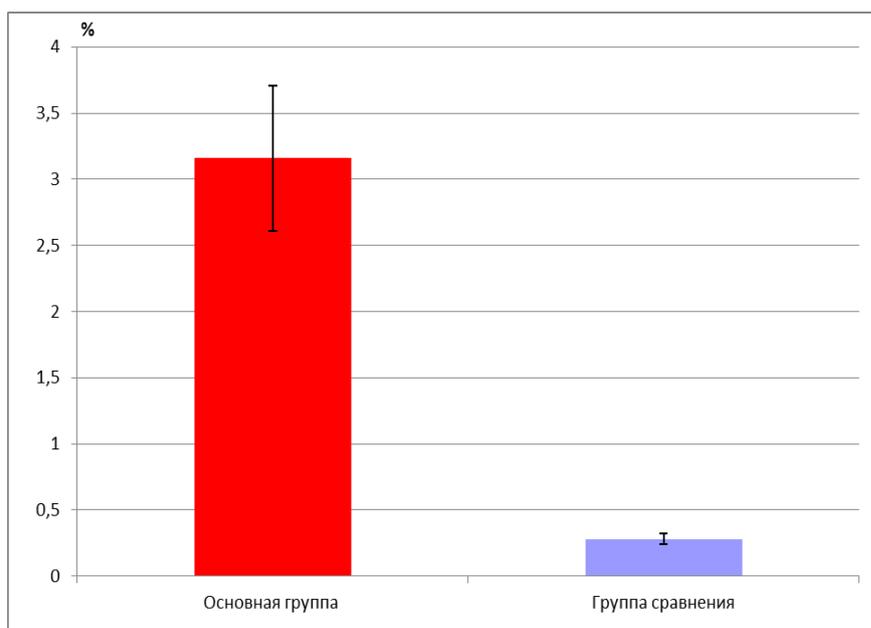


Рисунок 38 – Сравнительная оценка площади экспрессии рецепторов ER- $\beta$  в исследуемых группах ( $p < 0,001$ )

В то же время при оценке оптической плотности рецепторов ER- $\beta$  достоверного различия между группами не отмечалось (рисунок 39).

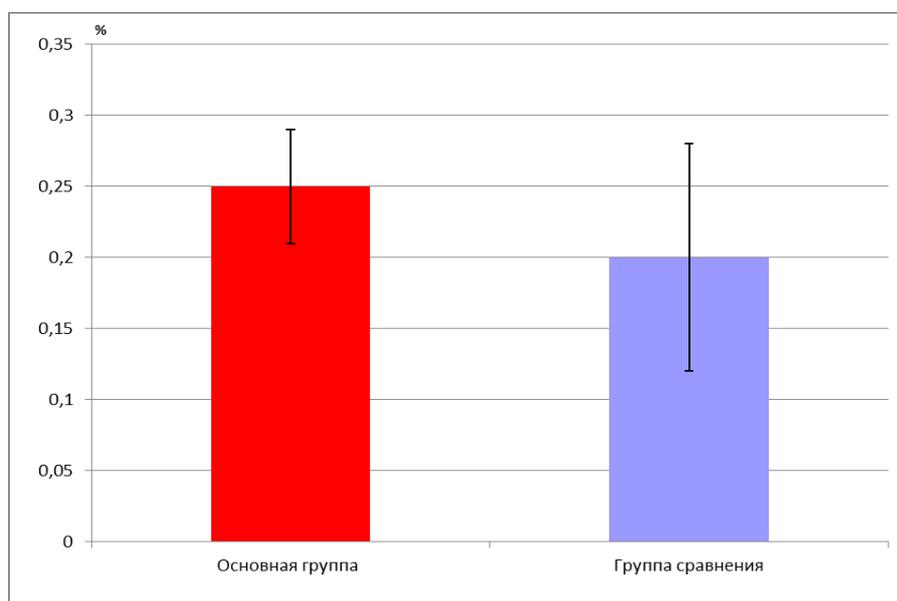


Рисунок 39 – Сравнительная оценка оптической плотности экспрессии рецепторов ER- $\beta$  в исследуемых группах ( $p > 0,05$ )

Таким образом, достоверное повышение экспрессии рецепторов эстрогенов  $\alpha$  и  $\beta$  в основной группе, вероятно связано с применением эстрогеновых препаратов

до забора биоптатов. Для исследования хронического воспалительного процесса в биоптатах влагалища иммуногистохимическим методом были использованы воспалительные маркеры: CD8<sup>+</sup> (цитотоксические Т-лимфоциты), CD20<sup>+</sup> (В-лимфоциты) и CD138<sup>+</sup> (плазмоциты).

CD8<sup>+</sup> является поверхностным клеточным гликопротеином, экспрессирующийся на популяции Т-лимфоцитов с цитотоксическим или супрессивным эффектом. Увеличение относительного числа CD8<sup>+</sup>-Т-клеток происходит в случае инфекционного заболевания, онкологических процессов, в поствакцинальном периоде, а также при аллотрансплантации. В норме количество CD8<sup>+</sup>-клеток составляет до 10 в поле зрения. CD20<sup>+</sup> (В-лимфоциты) – поверхностный антиген В-лимфоцитов, который экспрессируется на всех этапах онтогенеза В-лимфоцитов, начиная с самых ранних вплоть до формирования плазматических клеток (в норме до 3-5 клеток в поле зрения).

CD138<sup>+</sup> является маркером плазматических клеток. Это поверхностный клеточный протеогликан, экспрессирующийся на В-лимфоцитах в стадии плазматических клеток. В норме данные клетки отсутствуют.

Общее заключение о степени выраженности воспалительных изменений устанавливали по совокупности CD8<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup> и CD138<sup>+</sup> (таблица 17), взяв за основу, классификацию, предложенную Г.Х. Толибовой и соавт. [54].

Таблица 17 – Степень выраженности воспалительного процесса

Маркеры	Норма (кол-во клеток в п/зр)	Слабо выраженный	Умеренно выраженный	Выраженный
CD 8+	до 10	> в 2 раза	> в 3 раза	> в 5 раз
CD 20+	до 3	> в 2 раза	> в 3 раза	> в 4-5 раз
CD 138+	0	единичные клетки	> в 2-3 раза	> 5 раз
CD 4+	до 10	имеют связь с количеством CD 8+		

Примечание: исследование проводится на основании оценки 10 полей зрения  $\times 400$ , но не менее 4 (в зависимости от объема материала)

Проведенное иммуногистохимическое исследование биоптатов основной группы показало, что хронический воспалительный процесс выявлялся в

исследуемом материале в 100% случаев, тогда как в контрольной группе подобные изменения имелись только в 26,7% случаев (4 образца,  $p < 0,001$ ).

Слабо выраженное воспаление было выявлено в 16 биоптатах основной группы и в 2 биоптатах контрольной группы, что составило 50% и 13,3% наблюдений соответственно ( $p < 0,02$ ). Умеренно выраженное воспаление было диагностировано в 12,5% (4) биоптатов основной и 13,3% (2) биоптатах контрольной группы ( $p > 0,05$ ). Выраженный воспалительный процесс был диагностирован в 37,5% (12) биоптатах в основной группе. В биоптатах пациенток контрольной группы выраженных воспалительных изменений не выявлено (рисунок 40) ( $p < 0,001$ ).

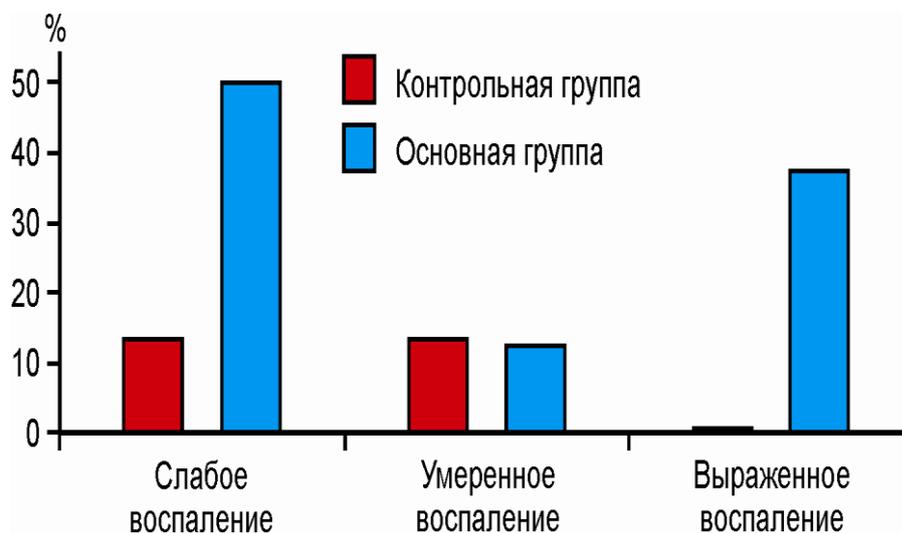


Рисунок 40 – Выраженность воспалительного процесса в биоптатах пациенток обследованных групп

Таким образом, результаты иммуногистохимического исследования полностью подтвердили выводы, сделанные на основании визуального и гистологического исследования. Очевидно, что процессы, происходящие в тканях при формировании ИАО после постановки синтетических имплантатов по степени выраженности воспаления, васкуляризации и гормонального дисбаланса значительно отличаются от процессов, происходящих в тканях пациенток контрольной группы. Однако сами эти процессы чётко указывают на наличие

двух различных патогенетических механизмов формирования данной группы осложнений.

В одних случаях ИАО формируется при минимальных признаках воспаления, пониженной васкуляризации и гормональном статусе, подобном, имеющему место в контрольной группе, что подтверждает выдвинутый нами ранее тезис о ведущей роли при данном варианте патогенеза ИАО длительной гипоэстрогении. Этот вариант формирования ИАО мы трактуем как ЭССВ.

В других случаях – наоборот, ИАО формируется на фоне выраженного воспаления, повышенной васкуляризации и выраженного гормонального дисбаланса. Данную форму ИАО мы рассматриваем как ПССВ. Ведущую роль в её формировании играют погрешности в определении зоны имплантации, недостаточный гемостаз в зоне имплантации, длительность оперативного вмешательства, недостаточная санация зоны имплантации и «сморщивание» имплантата.

## Глава 6

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Поиск путей профилактики имплантат-ассоциированных осложнений после хирургической коррекции пролапса тазовых органов в сочетании со стрессовым недержанием мочи или без него проводился в течение 10-летнего периода наблюдения с 2008 по 2018 гг. В процессе поиска были обследованы и пролечены 809 пациенток. Обследование и лечение проводили на базе ФГБНУ НИИ АГиР им. Д.О. Отта и клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ.

Возраст пациенток варьировал от 45 до 75 лет. Средний возраст пациенток составил  $57,25 \pm 0,36$  года. При этом основная масса пациенток (68%) были старше 51 года (рисунок 41). Это подтверждает литературные данные по возрасту пациенток с ПТО и СНМ [11, 53, 152]. При этом мы не можем подтвердить наблюдение, что в последние десятилетия отслеживается чёткая тенденция к «омоложению» данного патологического состояния [57, 138].

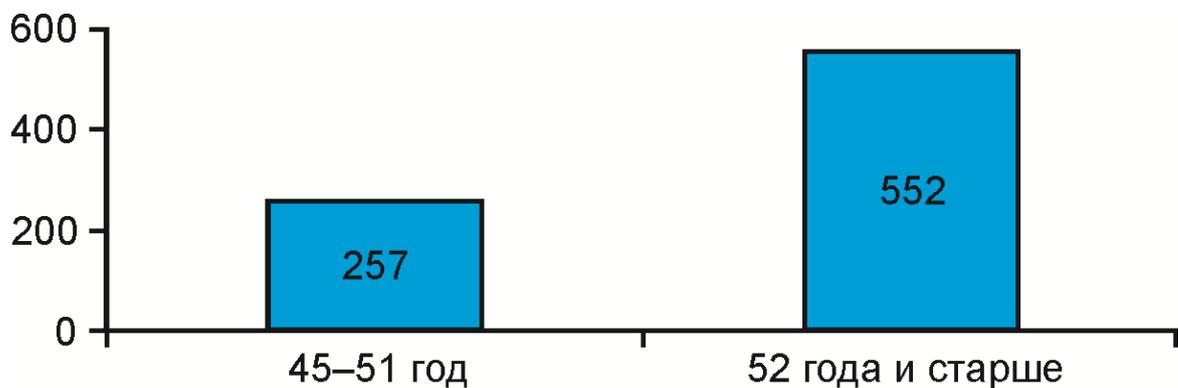


Рисунок 41 – Распределение пациенток по возрасту

Мы разделили пациенток по возрасту до 51 года и 51 год и старше, поскольку общепринятым в современной гинекологии считается, что средний возраст наступления менопаузы – 51 год [4]. Нам было важно оценить значимость влияния менопаузы и, следовательно, гипоэстрогении как одного из ведущих её симптомов, на прогноз образования ИАО.

Соматический анамнез 707 пациенток был отягощён (87,4% наблюдений). При этом в результате стандартной процедуры обследования перед плановым оперативным вмешательством из данной группы были исключены женщины, которым по каким-либо соматическим причинам оперативное вмешательство было противопоказано.

Проведенное исследование подтвердило статистически значимое влияние осложненных родов на вероятность ПТО ( $52,2 \pm 1,7\%$ ,  $p < 0,01$ ) [10, 14, 159]. При этом влияния осложнений течения родов в анамнезе на вероятность возникновения ИАО после операции выявлено не было ( $7,9 \pm 0,95\%$ ,  $p > 0,05$ ). Наличие гинекологических заболеваний было выявлено у 549 пациенток (67,9%).

Для оценки стадии пролапса тазовых органов использовали систему описания и стадирования генитального пролапса POP-Q [11, 53]. ПТО I степени у обследованных женщин не было. Основную массу (более 90%) составили пациентки с ПТО III и IV степени (рисунок 42).

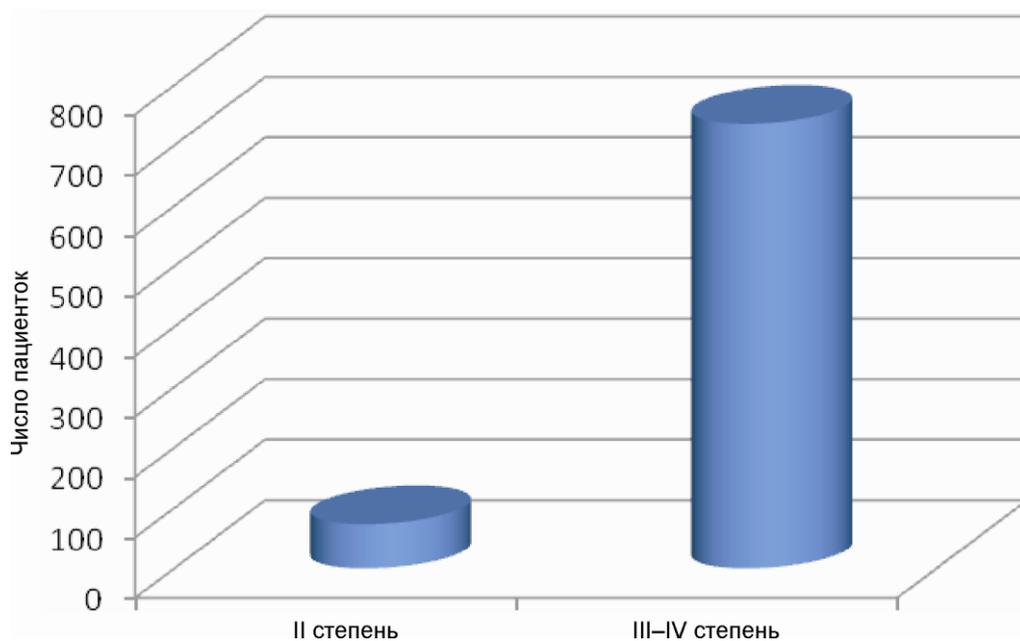


Рисунок 42 – Распределение пациенток по степени тяжести ПТО

Всем пациенткам была произведена хирургическая коррекция ПТО и СНМ с применением СИ. Наиболее часто используемыми видами оперативных

вмешательств были слинговые операции как самостоятельная операция или в сочетании с другими оперативными вмешательствами, несколько реже кольпоррафия с СИ и различные модификации промонтофиксации (см. таблицу 1). Это подтверждает имеющуюся в литературе информацию о частоте использования различных оперативных вмешательств при ПТО и СНМ [114, 123, 139].

Ранний послеоперационный период у подавляющего большинства пациенток протекал без особенностей. В 27 наблюдениях (3,3%) имели место те или иные осложнения. Ранние осложнения, связанные непосредственно с оперативным вмешательством, были выявлены в 2,7% случаев (22 наблюдения). Слинговые операции и лапароскопическая промонтофиксация имели примерно равное количество осложнений, не превышающее 3,2%. Наименьшее количество осложнений (1,1%) зафиксировано при кольпоррафии с СИ. Однако количество наблюдений в данной группе на порядок меньше, чем, например, в группе слинговых операций.

ИАО зафиксированы в 64 наблюдениях, что составило 7,91%. В этой связи необходимо отметить, что в мировой литературе нет единого представления о «стандартном» % осложнений оперативных вмешательств с использованием СИ. Средняя частота возникновения эрозий после такого рода операций составляет, по данным большинства авторов, 7,6-10,6% [41]. При этом разброс значений данного показателя колеблется в пределах от 0 до 33% [52, 56, 90, 109, 123, 151, 160].

Средний возраст пациенток с ИАО составил  $58,2 \pm 1,16$  года. Разница в возрасте между пациентками общей группы и группы с ИАО статистически недостоверна (таблица 10). При этом обращало на себя внимание, что возрастной диапазон группы пациенток с ИАО был меньше возрастного диапазона в общем массиве наблюдений. Если же распределить женщин на две группы: до 51 года и 52 года и старше, – то картина получается следующая (таблица 18).

Таблица 18 – Распределение пациенток по группам

Возраст, лет	Общий массив (n=809)		ИАО (n=64)	
	абс. число	%	абс. число	%
До 51 года	257	31,8	17	26,6
52 года и старше	552	68,2	47	73,4

Поскольку более 68% пациенток с ПТО и (или) СНМ приходится на возрастную группу 52 года и старше, мы можем с уверенностью утверждать, что менопауза и сцепленная с ней гипоестрогения играют существенную роль в формировании патологического состояния, приводящего к оперативному лечению с использованием СИ. А выраженная тенденция к увеличению данной возрастной группы (более 73%) среди пациенток с ИАО однозначно свидетельствует о значимости менопаузы и сцепленной с ней гипоестрогении в формировании данного патологического состояния. Следовательно, в комплекс профилактических мероприятий, позволяющих минимизировать вероятность имплантат-ассоциированных осложнений, необходимо включать профилактическое местное назначение эстрогенов.

Временной диапазон выявления ИАО колебался от 1 до 36 мес. после оперативного вмешательства и более (таблица 19).

Таблица 19 – Структура сроков выявления ИАО

Временной отрезок	1-6 мес.	7-12 мес.	13-36 мес.	Позже 36 мес.
Число пациенток	14	20	24	6
%	21,9	31,3	37,5	9,4

Очевидно, что основная масса выявления ИАО приходится на диапазон от 7 до 36 мес. (68,8%). При этом пик выявления ИАО приходится на диапазон от 13 до 36 мес.

Таким образом, минимальный срок наблюдения за пациентками после оперативного лечения пролапса тазовых органов и стрессового недержания мочи с применением сетчатых имплантатов должен составлять 3 года. Соответственно,

и профилактическое местное назначение эстрогенов должно быть длительным (более 3 лет).

Интересно отметить, что время формирования ИАО в определённой степени зависело от локализации процесса (таблица 20).

Таблица 20 – Сроки выявления ИАО в зависимости от локализации

Локализация	1-6 мес.	7-12 мес.	13-36 мес.	Позже 36 мес.
Передняя стенка влагалища	31%	26%	37%	6%
Задняя стенка влагалища	15%	40%	40%	5%
Субуретральная локализация	0	33,3%	33,3%	33,3%

Раньше всего формировались ИАО на передней стенке влагалища. Несколько позже формировались ИАО на задней стенке влагалища. Позже всего формировались ИАО субуретральной локализации.

При этом разница в частоте встречаемости ИАО в первые 6 мес. на передней стенке и задней стенке влагалища статистически достоверна (рисунок 43).  $31,4 \pm 1,8\%$ , и  $15,0 \pm 1,94\%$  соответственно ( $t=6,2$ ;  $p<0,001$ ).

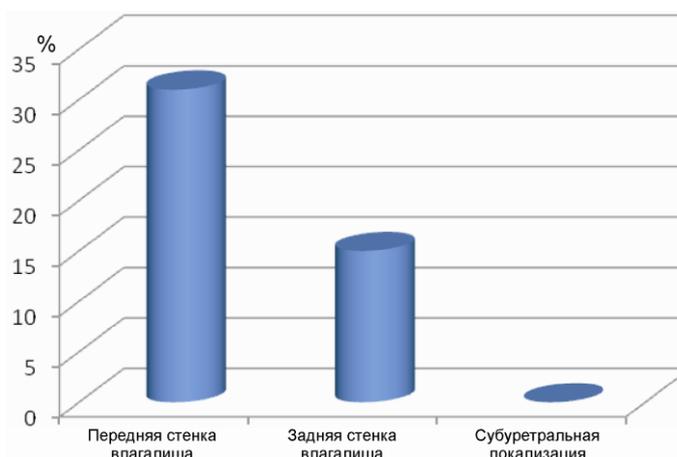


Рисунок 43 – Частота встречаемости ИАО различной локализации в первые 6 мес. послеоперационного периода

Анализ корреляций ещё раз подтвердил, что к факторам риска возникновения ИАО относятся, несомненно, возраст пациентки и связанная с ним

гипоэстрогения. Коэффициент корреляции между возрастом и частотой развития ИАО в целом составил 0,839, и эта закономерность не зависела от вида оперативного вмешательства (рисунок 44).

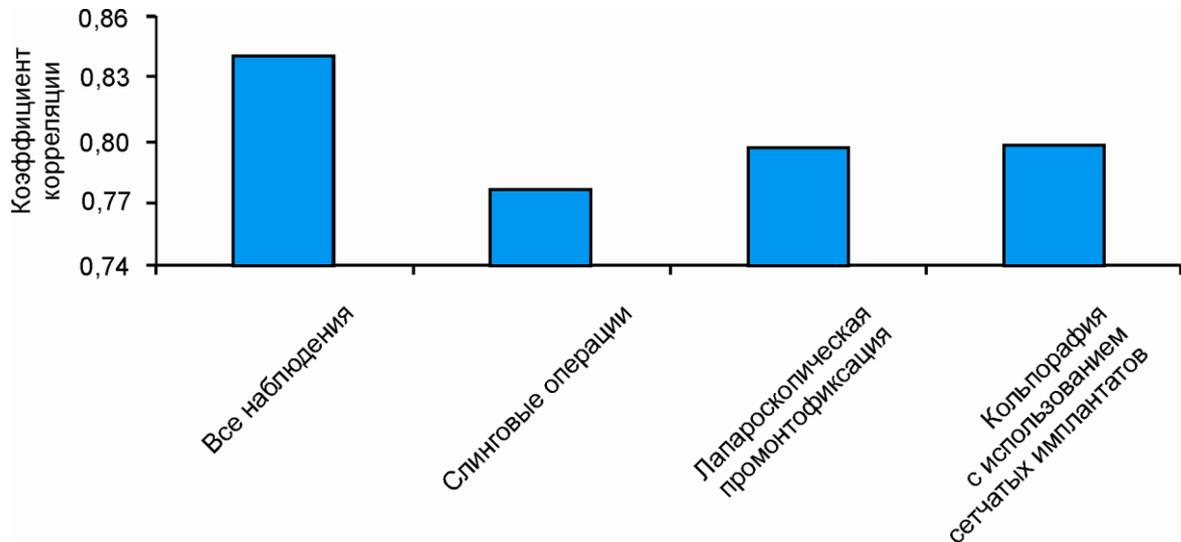


Рисунок 44 – Коэффициенты корреляции между возрастом пациенток и частотой развития ИАО

В литературе отсутствует консенсус как по вопросам терминологии ИАО, так и по вопросам контента этих терминов. В 2010 г. Международная ассоциация урогинекологов (International Urogynecological Assotiation – IUGA) и Международное общество по лечению недержания мочи (International Continence Society – ICS) опубликовали совместную работу, в которой даны основные положения по терминологии и классификации осложнений, непосредственно связанных с установкой сетчатых протезов в хирургии тазового дна у женщин, так называемых mesh-ассоциированных осложнений [62]. Основными из них являются эрозия сетчатого протеза, инфекционные осложнения, mesh-ассоциированная ретракция, диспареуния, хроническая тазовая боль. Н.Н. Shah и G.Н. Badlani [139] разделили ИАО на связанные с техникой операции (возникшие во время установки имплантата) и на mesh-ассоциированные.

Международная ассоциация урогинекологов (IUGA) и Международное общество по лечению недержания мочи (ICS) совместно опубликовали терминологию и классификацию осложнений, относящихся к использованию

имплантатов в хирургии женских тазовых органов [62]. Выделенные определения включают отторжение, экструзию и перфорацию. А.И. Ищенко и соавт. [29] выделяют эрозию, инфекционные осложнения и имплантат-ассоциированную ретракцию. Тем не менее, в большинстве публикаций используется термин «эрозия» [1, 37, 107, 135].

Визуально ЭССВ могут выглядеть совершенно по-разному. В связи с этим возникла необходимость количественной оценки видимых изменений с использованием какой-либо специализированной шкалы. В различных областях медицины активно используют достаточно широкий спектр шкал оценки состояния рубцов [15, 19, 40, 48, 50, 110]. Одними из наиболее широко используемых являются Ванкуверская и Манчестерская шкалы оценки рубцов [21, 68]. Кроме того, в зависимости от ситуации используют и комбинации этих шкал [15].

Рассматривая Ванкуверскую и Манчестерскую шкалы оценки состояния рубца как базисные, мы предложили шкалу оценки зоны имплантации (ШОЗИ). Анализ показал, что с учётом специфики области применения целесообразно оценивать следующие параметры: цвет, высота/толщина, эластичность и рельеф относительно окружающей слизистой оболочки. Каждый из параметров оценивали по балльной системе с интервалом оценки от 0 до 3. Минимальная оценка по ШОЗИ соответствует 0, максимальная – 12.

Данному виду исследования были подвергнуты 62 пациентки в возрасте от 45 до 75 лет, находившиеся под наблюдением после коррекции ПТО с использованием СИ. Основную группу составили 32 пациентки с ИАО. В контрольную группу вошли 30 пациенток с неосложнённым течением позднего послеоперационного периода.

Состояние зоны имплантации в основной группе при оценке по предложенной шкале составило в среднем  $6,5 \pm 0,3$  балла, тогда как в группе сравнения оно соответствовало  $0,8 \pm 0,2$  балла (таблица 21).

Таблица 21 – Оценка зоны имплантации по ШОЗИ

Группа	Контрольная	Основная	1-я подгруппа	2-я подгруппа
Баллы	$0,8 \pm 0,2$	$6,5 \pm 0,3^*$	$4,3 \pm 0,2$	$7,6 \pm 0,3$

Примечание: \*  $p < 0,05$

При этом основная группа была очевидно не однородна. В 15 наблюдениях количество баллов не превышало 5 (1-я подгруппа), в остальных 17 (2-я подгруппа) оно соответствовало 6 баллам и более (рисунок 45).

В зоне имплантации в 1-й подгруппе пациенток отсутствовали выраженные структурные изменения, тогда как во 2-й подгруппе структурные изменения в зоне имплантации носили выражено манифестный характер. При этом обращает на себя внимание тот факт, что в 1-й подгруппе в протоколах операций 13 из 15 (86,7%) пациенток указано, что оперативное вмешательство протекало без особенностей. В отличие от неё, во 2-й подгруппе в 14 из 17 протоколов (82,4%) отмечены различные сложности постановки СИ, такие как трудности отсепаровки тканей, повышенная кровоточивость тканей, длительность оперативного вмешательства и т. д. Именно в этой подгруппе находились все (2 наблюдения) пациентки со «сморщиванием» имплантата.

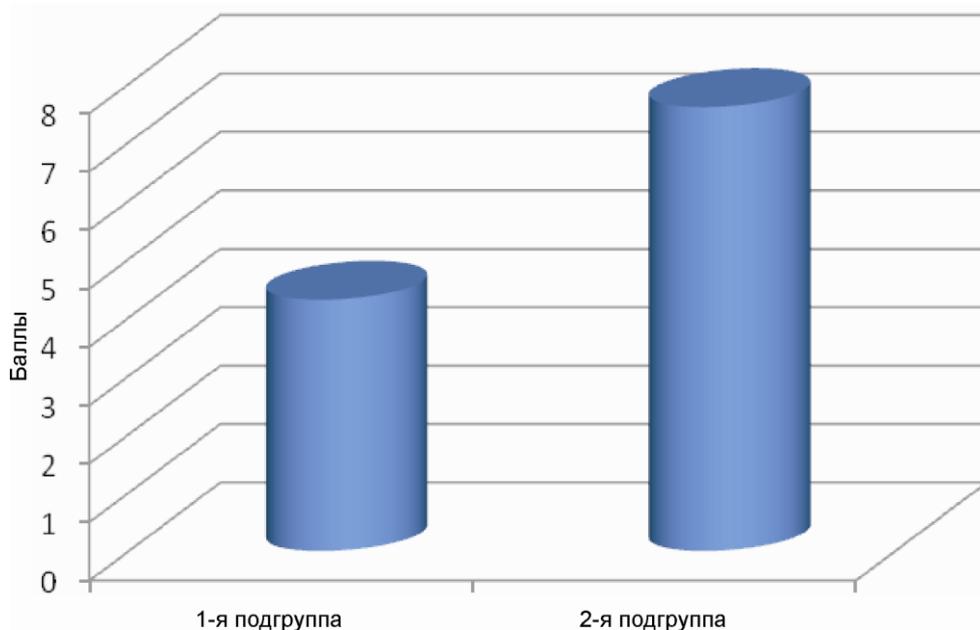


Рисунок 45 – Оценка состояния зоны имплантации по ШОЗИ в подгруппах

Это привело нас к выводу, что в первой подгруппе основными причинами формирования ИАО явились биологические факторы – асептический воспалительный процесс и гипоэстрогения. Это привело к менее выраженным визуально определяемым изменениям в области имплантации. Именно этот вариант формирования ИАО следует, вероятно, рассматривать как ЭССВ.

В то же время во 2-й подгруппе ведущими причинами формирования ИАО были, видимо, погрешности в определении зоны имплантации, сморщивание СИ, недостаточный гемостаз и другие факторы, спровоцировавшие более выраженные изменения в данной области. С нашей точки зрения, данная форма ИАО является в большей степени протрузией, чем эрозией.

Определенные при использовании ШОЗИ подгруппы позволили выявить гетерогенность имплантат-ассоциированных осложнений, рассматриваемых как ЭССВ. Данная группа ИАО может быть подразделена на две: эрозию слизистой оболочки стенки влагалища (ЭССВ), вызванную преимущественно биологическими причинами, и протрузию слизистой оболочки стенки влагалища (ПССВ), в патогенезе которой значительное место занимают ятрогенные факторы риска.

При изучении литературы и выкопировке данных посвящённой проблеме биосовместимости полипропилена мы обнаружили, что в основном данные представлены производителями готовых наборов СИ или иностранными источниками [66, 95, 99, 112]. В основном экспериментальные исследования были направлены на изучение механических свойств СИ и на отсроченную реакцию тканей вокруг имплантата. Большая часть этих исследований посвящена проблемам абдоминальной хирургии и меньшая часть хирургии тазового дна. в связи с этим мы разработали собственную экспериментальную модель для оценки состояния местного иммунитета в зоне имплантации сетчатых протезов.

Исследование на самках мышей-гибридов СВА×С57BL/6 реакции местного иммунитета на введение полипропиленового СИ показало, что в отношении ИЛ-1 и ИЛ-5 ни в одном образце лаважной жидкости не было выявлено значений, превышающих чувствительность использованного метода (25 пг/мл).

Повышенное содержание ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-22 и интерферона-гамма были обнаружены в лаважной жидкости лишь у единичных животных. Минимальные концентрации ИЛ-10 (от 2 до 15 пг/мл) и ИЛ-13 (от 2 до 25 пг/мл) были определены в лаважной жидкости примерно у половины животных.

В ходе эксперимента установлено, что при уменьшении хирургической травмы путем инъекционного введения суспензии измельченной полипропиленовой сетки GyneMesh, после завершения острой реакции организма на инородное тело (20-е сутки) продолжается умеренное местное иммунодепрессивное действие исследованного имплантата, проявляющееся в снижении фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов. На более поздних сроках (40- и 60-е сутки) исследованные показатели у подопытных животных не отличались от контроля.

Таким образом, достаточно хорошая биосовместимость и инертность синтетического материала, используемого в наборах Prolift, TVT, позволяет минимизировать вероятность развития ИАО. Это позволяет с высокой вероятностью утверждать, 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. С другой стороны, умеренное местное иммунодепрессивное действие СИ позволяет предположить, что какие-либо отклонения в ходе значительно более травмирующих, чем в условиях эксперимента, хирургических манипуляций будут увеличивать этот риск. Кроме того, выглядит обоснованным предположение, что степень выявленного в условиях эксперимента на животных местного иммунодепрессивного действия СИ не может быть напрямую экстраполирована на женщин. Такие факторы, как возраст пациенток, гипоэстрогения, отягощённый соматический анамнез и другие отягощающие обстоятельства могут и должны усиливать выявленный в эксперименте иммунодепрессивный компонент, что также будет увеличивать риск появления ИАО. Это в определённой степени подтверждает возможность

того, что сама по себе группа осложнений, трактуемая как ЭССВ, может быть гетерогенной, что уже было выявлено ранее.

В исследования гистологических и иммуногистохимических особенностей ИАО, возникших после выполнения корригирующих пролапс гинекологических операций с использованием синтетических имплантатов, были включены 47 пациенток в возрасте от 45 до 75 лет. Средний возраст составил  $57,31 \pm 9,11$  года. Основную группу составили 32 пациентки с послеоперационной эрозией стенки влагалища после коррекции генитального пролапса синтетическими имплантатами. Средний возраст в этой группе был  $56,7 \pm 9,35$  года. Средний возраст пациенток контрольной группы (15 человек) составил  $58,67 \pm 8,70$  года.

Биопсию стенки влагалища в зоне эрозии и в аналогичной зоне у пациенток контрольной группы выполняли под местной инфильтративной анестезией с забором материала примерно  $5 \times 5$  мм на глубину слизистой оболочки острым путём.

При гистологическом исследовании биоптатов стенки влагалища в основной группе в 100% случаев выявлен хронический воспалительный процесс (лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация) в сочетании с экссудативным воспалением. При слабой и средней степени хронического воспаления инфильтрат был представлен лимфоцитами. При средней степени воспалительных изменений часть биоптатов характеризовалась лимфоцитарным инфильтратом и начальными этапами экссудативного воспаления. Тяжёлый воспалительный процесс вплоть до отёка тканей выявлен в 50,0% случаев (таблица 22, рисунок 46).

Таблица 22 – Встречаемость воспалительных изменений в биоптатах (%)

Группа	Нет	Лёгкая степень	Средняя степень	Тяжёлая степень
Основная	0	28,1	21,9	50,0
Контрольная	13,3	60,0	26,7	0

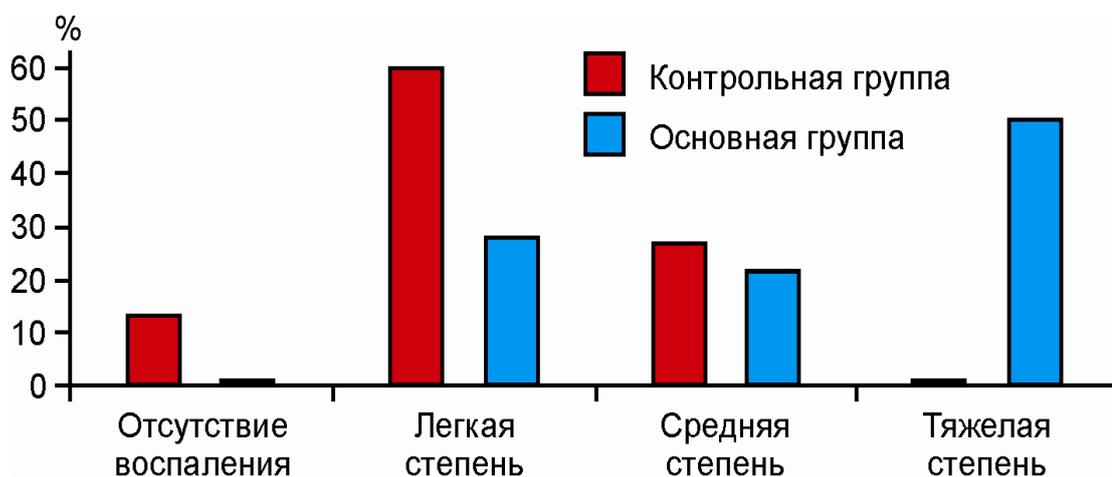


Рисунок 46 – Выявление воспалительного процесса в биоптатах

В контрольной группе картина была несколько другая. Чётких признаков воспаления не выявлено в двух образцах (13,3% случаев). У основной массы пациенток было выявлено воспаление лёгкой степени (9 наблюдений, 60,0%). Средняя степень воспаления имела место в 26,7% образцов (4 пациентки). Признаков тяжёлого воспаления выявлено не было.

Таким образом, одним из патогенетических звеньев ИАО является хронический воспалительный процесс различной степени выраженности. Это диктует необходимость включения в терапию в послеоперационном периоде для профилактики ИАО нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

При оценке степени васкуляризации исследуемой ткани в основной группе в большинстве случаев отмечалась слабая степень разрастания сосудистой сети, что составило 53,1% от общего количества исследуемого материала (рисунок 47). Средняя степень выявлена реже всего и составила 9,4% (3 наблюдения). Выраженная степень васкуляризации отмечена в 37,5% исследуемого материала. В контрольной группе основной по частоте встречаемости степенью васкуляризации была, наоборот, средняя (80,0%), тогда как слабая и выраженная степени васкуляризации встречались значительно реже (6,7%, и 13,3% соответственно).

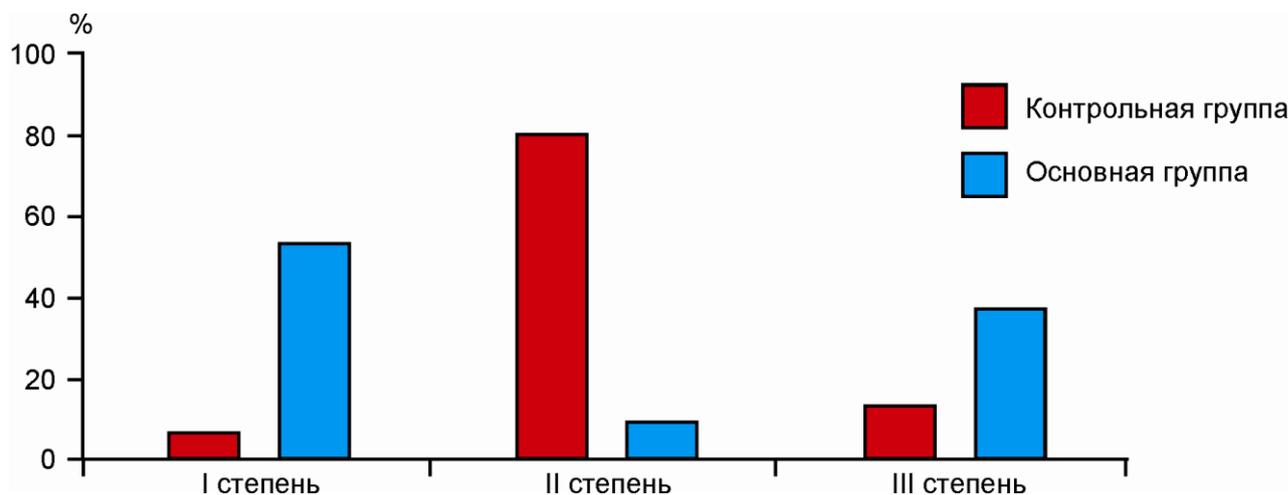


Рисунок 47 – Выраженность васкуляризации в биоптатах

Рисунок наглядно демонстрирует преимущественно среднюю степень васкуляризации в контрольной группе, тогда как в основной группе имеет место чётко прослеживаемое «расслоение» на биоптаты со слабо выраженной и сильно выраженной васкуляризацией.

Основное количество циркуляторных нарушений в основной группе было представлено низкой степенью выраженности в 34,4% случаев. Далее следовала средняя степень нарушения циркуляции (28,1%). Выраженная степень отмечалась в 21,9% (рисунок 47). Циркуляторных нарушений выявлено не было в 15,6% случаев.

При исследовании реципиентной зоны у пациенток со слабой степенью выраженности хронического воспаления, представленного преимущественно лимфоцитарным инфильтратом вокруг синтетического имплантата, и сниженной васкуляризацией, отмечено выраженное разрастание тонких прослоек соединительной ткани вокруг инородного компонента.

В контрольной группе циркуляторные нарушения слабой степени были выявлены в 20,0% и средней степени в 6,7% случаев. Выраженных циркуляторных нарушений в биоптатах у пациенток данной группы выявлено не было (рисунок 48).

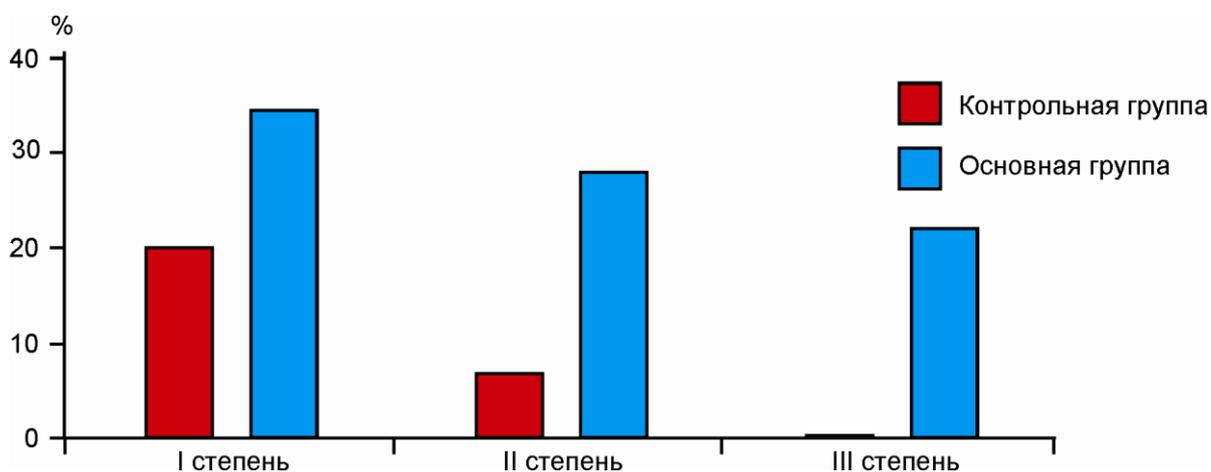


Рисунок 48 – Встречаемость степени выраженности циркуляторных нарушений

Таким образом, у всех пациенток с ИАО после постановки СИ, в отличие от контрольной группы, отмечались более выраженные признаки воспалительного процесса, что выглядит естественным в связи с наличием отторгающегося инородного субстрата в тканях. При этом обращали на себя внимание полярные проявления васкуляризации ткани. Если в контрольной группе васкуляризация была в основном умеренной, то в основной группе преобладали два гистологически разнонаправленных процесса.

В одних случаях имела место слабо выраженная, характерная для вялотекущего процесса, визуально проявляющегося минимально выраженными изменениями в области формирования ИАО. Этот вариант формирования ИАО мы отнесли к ЭССВ. Одним из определяющих факторов формирования ИАО является, длительная гипоестрогения.

В других случаях наблюдалась интенсивно выраженная васкуляризация, визуально проявляющаяся в выраженных изменениях в области формирования ИАО. Данный процесс сопровождается усилением соединительнотканного компонента. Этот вариант формирования ИАО мы отнесли к ПССВ. Данное развитие ИАО не подразумевает под собой гипоестрогению как ведущий фактор патогенеза. Речь здесь должна идти, скорее, о погрешности в определении зоны имплантации, недостаточном гемостазе в зоне имплантации, длительности

оперативного вмешательства, недостаточной санации зоны имплантации, «сморщивании» имплантата.

Эстрогены и их рецепторы являются общепризнанными факторами, участвующими в формировании пролапса половых органов. У человека были идентифицированы два типа рецепторов, рецепторы эстрогенов альфа (РЭ $\alpha$ ) и рецепторы эстрогенов бета (РЭ $\beta$ ). Эти рецепторы по-разному экспрессируются в период пременопаузы и постменопаузы. Так, РЭ $\alpha$  в стенке влагалища присутствуют в указанные периоды, тогда как экспрессия РЭ $\beta$  отсутствует или выявляется на крайне низком уровне.

В ходе проведения исследования было установлено, что экспрессия РЭ $\alpha$  отмечалась во всех исследуемых образцах, как в основной группе, так и в группе сравнения, вне зависимости от возраста пациенток и использования местных эстрогенных препаратов. Оценка экспрессии РЭ $\beta$  в исследуемых биоптатах показала, что она носит разнонаправленный характер. В группе сравнения площадь экспрессии была минимальной, тогда как в основной группе были образцы с более высокой экспрессией РЭ $\beta$ .

При всей трудности трактовки изменений экспрессии РЭ в тканях очевидно, что полученные результаты свидетельствуют о более выраженном гормональном дисбалансе в тканях пациенток с эрозией слизистой оболочки стенки влагалища после установки синтетического имплантата, что могло иметь значение в патогенезе данного осложнения.

Для исследования хронического воспалительного процесса в биоптатах влагалища иммуногистохимическим методом были использованы воспалительные маркеры: CD8<sup>+</sup> (цитотоксические Т-лимфоциты), CD20<sup>+</sup> (В-лимфоциты) и CD 138<sup>+</sup> (плазмоциты).

Общее заключение о степени выраженности воспалительных изменений устанавливали по совокупности CD8<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup> и CD138<sup>+</sup>, взяв за основу, классификацию, предложенную Г.Х. Толибовой и соавт. [54].

Проведенное иммуногистохимическое исследование биоптатов пациенток основной группы показало, что хронический воспалительный процесс выявлялся

в 100% случаев исследуемого материала, тогда как в группе сравнения подобные изменения присутствовали только в 26,7% случаев.

Слабо выраженное воспаление было диагностировано в 50,0% биоптатов пациенток основной группы и 13,3% биоптатов пациенток контрольной группы (таблица 23).

Таблица 23 – Встречаемость степени воспаления в биоптатах по данным иммуногистохимического исследования

Группа	Нет воспаления	Слабое воспаление	Умеренное воспаление	Выраженное воспаление
Контрольная группа	73,4	13,3	13,3	0
Основная группа	0	50,0	12,5	37,5
p	p<0,001	p<0,02	p>0,05	p<0,001

Умеренно выраженное воспаление было диагностировано в 12,5% биоптатов пациенток основной группы и 13,3% биоптатов пациенток контрольной группы. Выраженное воспаление было диагностировано в 37,5% биоптатов пациенток основной группы. В биоптатах пациенток контрольной группы его выявлено не было.

Таким образом, результаты иммуногистохимического исследования полностью подтвердили выводы, сделанные на основании визуального и гистологического исследования. Очевидно, что процессы, происходящие в тканях при формировании ИАО после постановки синтетических имплантатов, по степени выраженности воспаления, васкуляризации и гормонального дисбаланса выражено отличаются от процессов, происходящих в тканях пациенток контрольной группы.

Однако сами эти процессы чётко указывают на наличие двух различных патогенетических механизмов формирования данной группы осложнений. В одних случаях ИАО формируется при минимальных признаках воспаления, пониженной васкуляризации и гормональном статусе, подобном имеющему место в контрольной группе. Это подтверждает выдвинутый нами ранее тезис о ведущей

роли при данном варианте патогенеза ИАО длительной гипозестрогении. Этот вариант формирования ИАО мы трактуем как ЭССВ. В других случаях, наоборот, ИАО формируется на фоне выраженного воспаления, повышенной васкуляризации и выраженного гормонального дисбаланса. Данную форму ИАО мы рассматриваем как ПССВ. Ведущую роль в её формировании играют погрешности в определении зоны имплантации, недостаточный гемостаз в зоне имплантации, длительность оперативного вмешательства, недостаточная санация зоны имплантации и (или) «сморщивание» имплантата.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пролапс тазовых органов остаётся одной из серьёзных проблем современной гинекологии и урологии. Женщины с пролапсом тазовых органов страдают не только физически, но и морально. Нередко сочетаясь со стрессовым недержанием мочи, он ещё больше снижает качество жизни женщины. К сожалению, возраст возникновения этой проблемы становится всё более ранним, а распространённость её среди женщин увеличивается. Всё это мобилизует врачей на поиски как можно более эффективного и, вместе с тем, бережного решения данной проблемы.

История хирургического решения вопросов ПТО и СНМ имеет более чем 100-летний период. Так, ещё в 1914 году Д.О.Отт описывал различные виды оперативных вмешательств при «выпадениях женских половых органов». Однако, всё многообразие различных хирургических методов и методик коррекции ПТО и СНМ до 90-х годов XX века, так или иначе, существовало в парадигме собственных в большей или меньшей степени уже скомпрометированных тканей пациенток. Естественно, эффективность этих оперативных вмешательств не удовлетворяла ни врачей, ни пациенток. Прогресс или даже прорыв в данном направлении появился на основе «Интегральной теории недержания мочи», когда стали широко применять различные синтетические материалы. Однако широкое применение различных по структуре и форме имплантатов привело за собой и пул различных имплантат-ассоциированных осложнений. Проблема ИАО стала энергично изучаться и обсуждаться в специализированной литературе. Но, несмотря на это данная проблема ещё далека от своего окончательного решения. Настоящее исследование посвящено изучению механизмов реализации факторов риска, уточнению патогенетических вариантов развития имплантат-ассоциированных осложнений, и разработке на основании полученных данных алгоритма снижения риска этих осложнений.

Выполнение разработанных в ходе исследования рекомендаций позволит существенно снизить риск имплантат-ассоциированных осложнений после постановки сетчатых имплантатов.

## ВЫВОДЫ

1. При коррекции генитального пролапса с применением синтетических имплантатов частота развития имплантат-ассоциированных осложнений (ИАО) в период от 1 до 120 месяцев после операции составляет 7,91%. При этом 68,8% ИАО приходится на диапазон от 6 до 36 мес., из них в первые 6 месяцев послеоперационного периода формируется 31,4±1,8% эрозии на передней стенке влагалища и 15,0±1,9% эрозий на задней стенке влагалища ( $p < 0,05$ ).

2. Факторами риска возникновения ИАО являются возраст пациентки (коэффициент корреляции ( $r$ ) между возрастом и частотой развития ИАО – 0,839), ассоциированная с возрастом гипоэстрогения (более 73% пациенток с ИАО старше 52 лет), погрешности в определении анатомической зоны имплантации, «сморщивание» имплантата (82,4%,  $p < 0,05$ ).

3. На основании гистологических и иммуногистохимических критериев выявлены два типа нарушений в зоне имплантации сетки при формировании ИАО. Для первого типа нарушений характерны слабая степень разрастания сосудистой сети ( $p < 0,05$ ), низкая степень выраженности циркуляторных нарушений, слабо выраженное воспаление ( $p < 0,02$ ). Второй тип нарушений характеризовался выраженной васкуляризацией ( $p < 0,01$ ), более значимыми циркуляторными нарушениями ( $p < 0,05$ ) и выраженной воспалительной реакцией тканей ( $p < 0,001$ ).

4. Разработанная экспериментальная модель контакта биологического объекта и сетчатого имплантата (СИ) выявила минимальные изменения местного иммунитета, ассоциированные с введением СИ, что не позволяет рассматривать хирургический полипропилен в качестве изолированной причины ИАО. В раннем послеоперационном периоде умеренное местное иммунодепрессивное действие имплантатов создаёт условия для реализации других факторов риска возникновения ИАО.

5. Определены два патогенетически различных механизма формирования ИАО: формирование эрозии или протрузии слизистой стенки влагалища.

Морфологическими критериями дифференциального диагноза различных по патогенезу ИАО являются структурные изменения стенки влагалища в зоне имплантации, степень разрастания сосудистой сети, выраженность циркуляторных нарушений и воспалительной реакции в зоне имплантации. Клиническими критериями дифференциального диагноза различных типов ИАО являются структурные изменения в зоне формирования рубца, которые имеют достоверные различия по шкале ШОЗИ ( $p < 0,05$ ).

6. Разработанный и внедренный алгоритм ведения послеоперационного периода после хирургической коррекции генитального пролапса с использованием синтетических имплантатов позволил снизить частоту развития эрозий стенок влагалища до 2,47% ( $p < 0,05$ ) в сроки от 36 до 120 месяцев после операции.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В комплексе профилактических мероприятий, позволяющих минимизировать вероятность имплантат-ассоциированных осложнений хирургической коррекции ПТО и(или) СНМ с использованием сетчатых имплантатов необходимы следующие мероприятия:

1. В раннем послеоперационном периоде показано длительное (10-14 дней) назначение НПВП ректально в среднетерапевтических дозах.

2. Наблюдение за пациентками после оперативного лечения пролапса тазовых органов и (или) стрессового недержания мочи с применением сетчатых имплантатов нужно проводить в течение не менее 3 лет.

3. Обязательно следует проводить регулярный (через 3, 6 мес. и далее 2 раза в год) контроль биоценоза влагалища с курсами санации при необходимости.

4. Пациенткам после оперативного лечения пролапса тазовых органов и (или) стрессового недержания мочи с применением сетчатых имплантатов показано длительное (3-5 лет) профилактическое назначение эстрогенов вагинально в дозировке 0,5 мг в режиме 2 раза в неделю.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ИАО	–	имплантат-ассоциированные осложнения
КПМС	–	комбинированные противомикробные средства
НПВП	–	нестероидные противовоспалительные препараты
ПССВ	–	протрузия слизистой оболочки стенки влагалища
ПТО	–	пролапс тазовых органов
СИ	–	сетчатые имплантаты
СНМ	–	стрессовое недержание мочи
ТД	–	тазовое дно
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ФИ	–	фагоцитарный индекс
ФЧ	–	фагоцитарное число
ШОЗИ	–	шкала оценки зоны имплантации
ЭКГ	–	электрокардиография
ЭССВ	–	эрозия слизистой оболочки стенки влагалища
ЭхоКГ	–	эхокардиография

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абрамян, К.Н. Профилактика и лечение осложнений экстраперитонеальной вагинопексии (операции Prolift) : дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Абрамян К.Н. – М., 2011. – 128 с.
2. Айламазян, Э.К. Особенности репарации миометрия после операции кесарева сечения / Э.К. Айламазян, Т.У. Кузьминых // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 1. – С. 34-36.
3. Аполихина, И.А. Клиническая эпидемиология, дифференциальная диагностика и консервативное лечение недержания мочи у женщин : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01 / Аполихина И.А. – М., 2006. – 46 с.
4. Барнаби, В.М. Диагностика менопаузы / В.М. Барнаби; под ред. Р. Уонг-Ченг, Д.М. Ньюнер, В.М. Барнаби; пер. с англ. // Менопауза. – М.: Практическая медицина, 2008. – С. 17-22.
5. Бахаев, В.В. Выпадение половых органов у женщин: этиология и патогенез / В.В. Бахаев, В.С. Горин // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 3. – С. 7-10.
6. Беженарь, В.Ф. Новые возможности хирургической коррекции тазового пролапса с использованием синтетических имплантов: пути профилактики послеоперационных осложнений / В.Ф. Беженарь, Е.В. Богатырева // Акушерство. Гинекология. Репродукция. – 2012. – Т. 6, № 2. – С. 6-13.
7. Беженарь, В.Ф. Осложнения при коррекции тазового пролапса с использованием проленовой системы Prolift / В.Ф. Беженарь // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4/2. – С. 116-121.
8. Брауде, И.Л. Оперативная гинекология : рук. для врачей / И.Л. Брауде. – М.: МЕЛГИЗ, 1952. – 728 с.
9. Габоян, А.С. Ненатяжные способы пластики грыж живота с использованием современных аллотрансплантатов : учеб. пособие / А.С. Габоян, А.Е. Климов. – М.: РУДН, 2008. – 48 с.

10. Гусева, Е.С. Дифференцированные подходы к коррекции генитального пролапса различной степени тяжести : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Гусева Е.С. – СПб., 2017. – 29 с.
11. Гусева, Е.С. Современные подходы к решению проблемы генитального пролапса влагалищным доступом (аналитический обзор) / Е.С. Гусева // Журн. акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. LXI, вып. 6. – С. 51-62.
12. Дергилёв, М.Б. Оптимизация хирургического лечения паховых грыж в условиях районной больницы / М.Б. Дергилёв // ДМЖ. – 2018. – № 1. – С. 39-43.
13. Дисфункция тазового дна: современные принципы диагностики и лечения / И.А. Аполихина [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 22. – С. 16-23.
14. Довлатов, З.А. Сетчатые имплантаты в лечении пролапса тазовых органов у женщин: осложнения и пути их профилактики / З.А. Довлатов // Современ. проблемы науки и образования: электронный науч. журн. – 2015. – № 5. – С. 248.
15. Долотова, Д.Д. Автоматизированная поддержка принятия решений на этапах лечебно-диагностического процесса у детей с ожоговой травмой : дис. ... канд. мед. наук: 03.01.09 / Долотова Д.Д. – М., 2015. – 119 с.
16. Дьяков, В.В. Современные методы хирургического лечения пролапса гениталий у женщин с использованием синтетических сетчатых протезов / В.В. Дьяков, В.А. Малхасян // Тихоокеанский мед. журн. – 2011. – № 1. – С. 14-19.
17. Жданова, М.С. Гениталии у женщин с дисплазией соединительной ткани, тактика ведения : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Жданова М.С. – М., 2009. – 25 с.
18. Захаров, А.А. Оценка фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов при бластоцитозе / А.А. Захаров, Н.А. Ильина // Молодой ученый. – 2010. – Т. 1, № 8. – С. 182-185.

19. Использование ванкуверовской шкалы для оценки эффективности лечения пациентов с келоидными рубцами методом СВЧ-деструкции / В.В. Шафранов [и др.] // Детская хирургия. – 2009. – № 5. – С. 29-32.
20. Клинико-морфологическая оценка состояния нижнего сегмента матки после операции кесарева сечения / Т.А. Перепелова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродуктология. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 111-118.
21. Кобец, М.В. Сравнительная оценка клинической эффективности лазерной шлифовки и лазерной перфорации поверхности рубца при лечении гипертрофических рубцов / М.В. Кобец // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – Т. 82, № 6. – С. 42-45.
22. Коррекция пролапса гениталий с использованием синтетического имплантата Пелвикс / В.Е. Радзинский [и др.] // Журн. акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. 58, № 5. – С. 43-44.
23. Коршунов, М.Ю. Опросник ПД-КЖ – валидированный способ оценки симптомов дисфункций тазового дна и качества жизни у пациенток с пролапсом тазовых органов / М.Ю. Коршунов, Е.И. Сазыкина // Журн. акушерства и женских болезней. – 2008. – № 3. – С. 86-93.
24. Краснопольский, В.И. Несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения: причины формирования и лечебная тактика / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, С.Н. Буянова // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 12. – С. 28-33.
25. Кремлинг, Х. Гинекологическая урология и нефрология / Х. Кремлинг, В. Лутцайер, Р. Хайнтц; пер. с нем.; под ред. А.Л. Шабада. – М.: Медицина, 1985. – 560 с.
26. Куликовский, В.Ф. Тазовый пролапс у женщин : рук. для врачей / В.Ф. Куликовский, Н.В. Олейник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 256 с.
27. Левит, И.Б. Техника гинекологических операций : рук. для врачей и студентов / И.Б. Левит. – Л.: ЦНИАГИ, 1935. – 297 с.
28. Малоинвазивные операции для лечения недержания мочи у женщин / Д.Ю. Пушкарь [и др.] // Урология. – 2011. – № 4. – С. 16-20.

29. MESH-ассоциированные осложнения, факторы риска / А.И. Ищенко [и др.] // Арх. акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. – 2014. – № 2. – С. 4-7.
30. Mesh-ассоциированные послеоперационные осложнения при установке синтетических имплантов троакарной и якорной методиками / О.В. Тарабанова [и др.] // Кубанский науч. мед. вестн. – 2018. – Т. 25, № 1. – С. 34-39.
31. Нечипоренко, А.Н. Имплантат-ассоциированные осложнения после хирургической коррекции генитального пролапса и недержания мочи при напряжении синтетическими протезами / А.Н.Нечипоренко, А.В. Стоцкий // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2018. – № 2. – С. 65-73.
32. Онкологическая и генетическая характеристика мышей-гибридов первого поколения (СВА х С57Вь/6) Е1 / Т.А. Краснова [и др.] // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2005. – Т. 16, № 1-2. – С. 3-6.
33. Опыт хирургического лечения цистоцеле тяжёлой стадии и стрессового недержания мочи с применением сетчатых трансплантатов / Н.А. Кравцова [и др.] // Кубанский науч. мед. вестн. – 2012. – № 4. – С. 56-60.
34. Осложнения Mesh-вагинопексии: результаты многоцентрового исследования / В.И. Краснопольский [и др.] // Урология. – 2012. – № 1. – С. 29-32.
35. Отт, Д.О. Оперативная гинекология / Д.О. Отт. – СПб.: Государственная Типография, 1914. – 587 с.
36. Ошибки и осложнения хирургического лечения пролапса тазовых органов с использованием синтетических материалов / М.Ю. Солуянов [и др.] // Современ. проблемы науки и образования: электронный научный журнал. – 2012. – № 10. – С. 48-52.
37. Первые результаты применения синтетических протезов для бестроакарной пластики и вагинального поддерживающего устройства в хирургическом лечении больных с пролапсом тазовых органов / М.Ю. Солуянов [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2013. – № 2. – С. 66-68.

38. Передне-апикальная протезирующая реконструкция тазового дна вагинальным доступом с применением сверхлегкого сетчатого имплантата: 2 года наблюдения / Д.Д. Шкарупа [и др.] // Журн. акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67, № 3. – С. 55-63.
39. Перепелова, Т.А. Клинико-морфологическая оценка состояния послеоперационного рубца на матке и экспериментальное исследование сетчатых эндопротезов для его укрепления (клинико-экспериментальное исследование) : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Перепелова Т.А. – Курск, 2016. – 131 с.
40. Письменскова, А.В. Лечение келоидных рубцов методом СВЧ-деструкции в дерматокосметологической практике : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 / Письменскова А.В. – М., 2010. – 118 с.
41. Попов, А.А. Анализ осложнений операции Prolift / А.А. Попов, Т.Н. Мананникова, О.В. Мачанските // Второй Российский конгресс по эндоурологии и новым технологиям : материалы конгр. – М., 2010. – С. 142-143.
42. Пропалс тазовых органов в клинической практике врача-уролога / М.Ю. Гвоздев [и др.]. – М.: ООО «Издательский дом «АБВ-пресс», 2016. – 56 с.
43. Пучков, К.В. Хирургические протоколы ускоренной реабилитации в оперативной гинекологии / К.В. Пучков, Н.М. Подзолкова, В.В. Коренная // Швейцарская университетская клиника. – М., 2016. – 31 с.
44. Пушкарь, Д.Ю. Ошибки и осложнения в урогинекологии / Д.Ю. Пушкарь, Г.Р. Касян. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2017. – 384 с.
45. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / С.В. Петров [и др.]; под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. – 4-е изд., доп. и перераб. – Казань: Татмедиа, 2012. – 623 с.
46. Рулёв, М.В. Эффективность хирургического лечения пролапса тазовых органов с использованием синтетического импланта Prolift : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. / Рулёв М.В. – СПб., 2010. – 155 с.

47. Сакроспинальная фиксация в лечении женщин с пролапсом гениталий в эру mesh-технологий / А.А. Попов [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13, № 2. – С. 36-41.
48. Стенько, А.Г. Организационно-методические принципы лечения больных с рубцовыми поражениями кожи в области лица и шеи : дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.11 / Стенько А.Г. – М., 2009. – 233 с.
49. Тарабанова, О.В. Сетчатые протезы в реконструктивной хирургии тазового дна у гинекологических больных / О.В. Тарабанова, А.Н. Григорова, Н.А. Кравцова // Журн. акушерства и женских болезней. – 2012. – № 6. – С. 54-60.
50. Тимофеев, А.А. Рубцы: особенности клинического течения и лечения / А.А. Тимофеев // Современ. стоматология. – 2008. – № 3. – С. 99-103.
51. Хёрт, Г. Оперативная урогинекология : рук. для врачей / Г. Хёрт; пер. с англ.; под общ. ред. Н.А. Лопаткина, О.И. Аполихина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 276 с.
52. Шкарупа, Д.Д. Протезирующая реконструкция тазового дна влагалищным доступом: современный взгляд на проблему / Д.Д. Шкарупа, Н.Д. Кубин // Эксперим. и клин. урология. – 2015. – №1. – С. 88-93.
53. Шкарупа, Д.Д. Хирургическая реконструкция тазового дна у женщин при недержании мочи и пролапсе тазовых органов : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.23 / Шкарупа Д.Д. – СПб., 2014. – 31 с.
54. Эндометриальная дисфункция: алгоритм гистологического и иммуногистохимического исследования / Г.Х. Толибова [и др.] // Журн. акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. LXIV, вып. 4. – С. 69-77.
55. Эффективный клинический опыт использования субуретральных слингов в лечении недержания мочи у женщин / В.Ф. Беженарь [и др.] // Журн. акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. 61, № 5. – С. 30-37.
56. A modified inexpensive transobturator vaginal tape inside-out procedure versus tension-free vaginal tape for the treatment of SUI: A prospective comparative

- study / X. Chen [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2011. – Vol. 284, № 6. – P. 1461-1466.
57. A new operation for vaginal prolapse repair using mesh and a vaginal support device: 1 year anatomic and functional results of an international multicentre study / H.M. Zyczynski [et al.] // Int. Urogynecol. J. – 2009. – Vol. 20, suppl. 2. – P. 157-158.
58. A prospective study to evaluate the anatomic and functional outcome of a transobturator mesh kit (Prolift anterior) for symptomatic cystocele repair / P. Hinoul [et al.] // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2008. – Vol. 15, № 5. – P. 615-620.
59. Age and sexual activity are risk factors for mesh exposure following transvaginal mesh repair / Y. Kaufman [et al.] // Int. Urogynecol. J. – 2011. – Vol. 22. – P. 307-313.
60. Amid, P.K. Classification of biomaterials and their related complications in abdominal wall hernia surgery / P.K. Amid // Hernia. – 1997. – № 1. – P. 15-21.
61. An anatomic and functional assessment of the discrete defect rectocele repair / G.W. Cundiff [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1998. – Vol. 179. – P. 1451-1456.
62. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint terminology and classification of the complications related directly to the insertion of prostheses (meshes, implants, tapes) and grafts in female pelvic floor surgery / B.T. Haylen [et al.] // Neurourol. Urodyn. – 2011. – Vol. 30. – P. 2-12.
63. Anatomical and functional results in patient for pelvic organ prolapse using Prolift transvaginal mesh: a prospective study of 105 cases / D. Pushkar [et al.] // Eur. Urol. Suppl. – 2011. – Vol. 10, № 2. – P. 245.
64. Anatomical disruption and length-tension dysfunction of anal sphincter complex muscles in women with fecal incontinence / Y.S. Kim [et al.] // Dis. Colon Rectum – 2013. – Vol. 56, № 11. – P. 1282-1289.

65. Anatomy and histology of apical support: a literature review concerning cardinal and uterosacral ligaments / R. Ramanah [et al.] // *Int. Urogynecol. J.* – 2012. – Vol. 23, № 11. – P. 1483-1494.
66. Anderson, J.M. Biomaterial biocompatibility and the macrophage / J.M. Anderson, K.M. Miller // *Biomaterials.* – 1984. – Vol. 5, № 1. – P. 5-10.
67. Anterior colporrhaphy versus transvaginal mesh for pelvic-organ prolapse / D. Altman [et al.] // *N. England J. Med.* – 2011. – Vol. 364, № 19. – P. 1826-1836.
68. Bae, S.H. Analysis of frequency of use of different scar assessment scales faced on the scar condition and treatment method / S.H. Bae, Y.C. Bae // *Arch. Plast. Surg.* – 2014. – Vol. 14, № 2. – P. 111-115.
69. Baginska, J.E. Prosima – a new device for pelvic organ prolapse repair. An initial experience / J.E. Baginska // *Eur. Urol.* – 2011. – Vol. 10, № 9, suppl. – P. 622.
70. Baryza, M.J. The Vancouver Scar Scale: An Administration tool and its interrater reliability / M.J. Baryza, G.A. Baryza // *J. Burn Care & Rehabilitation.* – 1995. – Vol. 16, № 5. – P. 535-538.
71. Beck, D.E. Rectocele / D.E. Beck, N.L. Allen // *Clin. Colon Rectal. Surg.* – 2010. – Vol. 23, № 2. – P. 90-98.
72. Bezhenar, V. Immediate and long-term results of laparoscopic promontopexy [Electronic resource] / V. Bezhenar, E. Guseva // *ICS, Rio de Janeiro.* – 2014. – abstr. № 814. – Available at: <http://www.ics.org/Abstracts/Publish/218/000814.pdf>.
73. Biomaterials for abdominal wall hernia surgery and principles of the irapplications / P.K. Amid [et al.] // *Langenbecks Arch. Chir.* – 1994. – Vol. 379. – P. 168-171.
74. Boyles, S.H. Procedures for pelvic organ prolapse in the United States, 1979-1997 / S.H. Boyles, A.M. Weber, L. Meyn // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 188. – P. 108-115.
75. Calne, R.Y. Repair of bilateral hernia. A technique using Mersilene mesh behind the rectus abdominus / R.Y. Calne // *Br. J. Surg.* – 1967. – Vol. 54. – P. 917-920.
76. Campbell-Walsh Urology / A.J. Wein [et al.]. – 10<sup>th</sup> edition review. – Elsevier Saunders, 2011. – 667 p.

77. Cervigni, M. The use of synthetics in the treatment of pelvic organ prolapse / M. Cervigni, F. Natale // *Curr. Opin. Urol.* – 2001. – Vol. 11, № 4. – P. 429-435.
78. Clinical experience of a novel vaginal support device and balloon used to simplify mesh augmented vaginal surgery for prolapse / M. Slack [et al.] // *Int. Urogynecol. J.* – 2009. – Vol. 20, suppl. 2. – P. 486-487.
79. Collagen-coated polypropylene mesh in vaginal prolapse surgery: An observational study / M. Cervigni [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2011. – Vol. 156. – P. 223-227.
80. Comparison of Burch colposuspension and transobturator tape when combined with abdominal sacrocolpopexy / Y.J. Moon [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2011. – Vol. 112. – P. 122-125.
81. Comparison of clinical outcome and urodynamic findings using «Perigee and/or Apogee» versus «Prolift anterior and/or posterior» system devices for the treatment of pelvic organ prolapse / C.Y. Long [et al.] // *Int. Urogynecol. J.* – 2011. – Vol. 22. – P. 233-239.
82. Complications of transvaginal monofilament polypropylene mesh in pelvic organ prolapse repair / F.A. Ganj [et al.] // *Int. Urogynecol. J.* – 2009. – Vol. 20. – P. 919-925.
83. Complications requiring reoperation following vaginal mesh kit procedures for prolapse / R.U. Margulies [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 199. – P. 678-678.
84. Deprest, J. The need for preclinical research on pelvic floor Reconstruction / J. Deprest, A. Feola // *Int. J. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 120. – P. 141-143.
85. Deval, B. Management of the complications of the synthetic slings / B. Deval, F. Haab // *Curr. Opin. Urol.* – 2006. – Vol. 16. – P. 240-243.
86. Development of a linguistically validated French version of two short-form, condition-specific quality of life questionnaires for women with pelvic floor disorders (PFDI-20 and PFIQ-7) / R. de Tayrac [et al.] // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod (Paris)*. – 2007. – № 36. – P. 738-748.

87. Does the Prolift system cause dyspareunia? / J.K. Lowman [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008 – Vol. 199 – P. 707-712.
88. Effectiveness of midurethral slings in mixed urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis / P. Jain [et al.] // *Int. Urogynecol. J.* – 2011. – Vol. 22, № 8. – P. 923-932.
89. ElSheemy, M.S. Low-cost transobturator vaginal tape inside-out procedure for the treatment of female stress urinary incontinence using ordinary polypropylene mesh / M.S. ElSheemy, R. Elsergany, A. ElShenoufy // *Int. Urogynecol. J.* – 2015. – Vol. 26. – P. 577-584.
90. Errando, C. A re-adjustable sling for female recurrent stress incontinence and sphincteric deficiency: Outcomes and complications in 125 patients using the Remeex sling system / C. Errando [et al.] // *Neurourol. Urodyn.* – 2010. – Vol. 29. – P. 1429-1432.
91. Falconer, Ch. The use of mesh in prolapse surgery. Science and experience from Scandinavia / Ch. Falconer // *Annual meeting of the Austrian urogynecologes working group.* – Ausria-Graz, 14-15/XL. – 2008. – P. 14-19.
92. Genital prolapse in young women: a study of risk factors / N. Mathlouthi [et al.] // *Tunis Med.* – 2011. – Vol. 89, № 7. – P. 627-631.
93. Gomelsky, A. Posterior-compartment repair: a urology perspective / A. Gomelsky, R.R. Dmochowski // *Urol. Clin. North. Am.* – 2012. – Vol. 39, № 3. – P. 371-376.
94. Gomelsky, A. Vaginal prolapse repair: suture repair versus mesh augmentation: a urology perspective / A. Gomelsky // *Urol. Clin. North. Am.* – 2012. – Vol. 39, № 3. – P. 335-342.
95. Histologic response of porcine collagen-coated and uncoated polypropylene grafts in a rabbit vagina model / R.K. Huffaker [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 198, № 5. – P. 582-587.
96. Histological features of the rectovaginal septum in elderly women and a proposal for posterior vaginal defect repair / I. Nagata [et al.] // *Int. Urogynecol. J.* – 2007. – Vol. 18. – P. 863-868.

97. Impact of the 2011 FDA Transvaginal Mesh Safety Update on AUGS Members' Use of Synthetic Mesh and Biologic Grafts in Pelvic Reconstructive Surgery / J.L. Clemons [et al.] // AUGS Research Committee Female Pelvic Med Reconstr Surg. – 2013. – № 19. – P. 191-198.
98. Impact of the 2011 FDA Transvaginal Mesh Safety Update on AUGS Members' Use of Synthetic Mesh and Biologic Grafts in Pelvic Reconstructive Surgery / J.L. Clemons [et al.] // J. Urology. – 2014. – Vol. 191. – P. 1051-1059.
99. Inducible nitric oxide synthase inhibition increases MMP-2 activity leading to imbalance between extracellular matrix deposition and degradation after polypropylene mesh implant / F.J. Souza-Pinto [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2013. – Vol. 101, № 5. – P. 1379-1387.
100. Initial experience with concomitant prolift™ system and tension-free vaginal tape procedures in patients with stress urinary incontinence and cystocele / H.K. Park [et al.] // Int. Neurourol. J. – 2010. – Vol. 14. – P. 43-47.
101. Incidence and management of graft erosion, wound granulation, and dyspareunia following vaginal prolapse repair with graft materials: A systematic review / H. Abed [et al.] // Int Urogynecol. J. – 2011. – Vol. 22. – P. 789-798.
102. «Inside-out» transobturator tension-free vaginal tape for management of occult stress urinary incontinence in women undergoing pelvic organ prolapse repair / A. Groutz [et al.] // Urology. – 2010. – Vol. 76. – P. 1358-1361.
103. Jelovsek, J.E. Women seeking treatment for advanced pelvic organ prolapse have decreased body image and quality of life / J.E. Jelovsek, M.D. Barber // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 194. – P. 1455-1461.
104. Kehlet, H. Nationwide quality improvement of groin hernia repair from the Danish Hernia Database of 87,840 patients from 1998 to 2005 / H. Kehlet, M. Bay-Nielsen // Hernia. – 2007. – Vol. 12. – P. 1-7.
105. Long-term treatment outcomes of transvaginal mesh surgery versus anterior – posterior colporrhaphy for pelvic organ prolapse / Q.Cao [et al.] // Aus. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. – 2013. – Vol. 53, № 1. – P. 79-85.

106. Lucioni, A. The surgical technique and early postoperative complications of the Gynecare Prolift pelvic floor repair system / A. Lucioni // *Can. J. Urol.* – 2008. – Vol. 15. – P. 4004-4008.
107. Maher, C. Pelvic organ prolapse surgery / C. Maher [et al.] // *Incontinence. 5<sup>th</sup> International Consultation on Incontinence* // eds., P. Abrams [et al.]. – Paris: Health-PublicationLtd, 2013. – P. 1377-1442.
108. Marks, B.K. What is the gold standard for posterior vaginal wall prolapse repair: mesh or native tissue? / B.K. Marks, H.B. Goldman // *Curr. Urol. Rep.* – 2012. – Vol. 13, № 3. – P. 216-221.
109. Mesh-related infections after pelvic organ prolapse repair surgery / M.E. Falagas [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2007. – Vol. 134. – P. 147-156.
110. Middelkoop, E. The scar s' therapy: new practical recommendations / E. Middelkoop, S. Monstrey, E. Van den Kerckhove // *Вопр. реконструктивной и пластической хирургии.* – 2013. – № 1. – С. 56-60.
111. Moloney, G.E. Operations for hernia; technique of nylon darn / G.E. Moloney, W.G. Gill, R.C. Barclay // *Lancet.* – 1948. – Vol. 2, № 6515. – P. 45-48.
112. Monocyte – biomaterial interaction inducing phenotypic dynamics of monocytes: a possible role of monocyte subsets in biocompatibility / R.S. Bhardwaj [et al.] // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 1997. – Vol. 8, № 12. – P. 737-742.
113. Moore, R.D. Minimally invasive treatment for female stress urinary incontinence / R.D. Moore, S.R. Serels, G.W. Davila // *Expert Rev. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 3. – P. 257-272.
114. Moore, R.D. Vaginal mesh kits for pelvic organ prolapse, friend or foe: a comprehensive review / R.D. Moore, J.R. Miklos // *TSW Urology.* – 2009. – Vol. 9 – P. 163-189.
115. Muffly, T. Insertion and Removal of Vaginal Mesh for Pelvic Organ Prolapse / T. Muffly, M.D. Barber // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 53, № 1. – P. 99-114.

116. Necrotising fasciitis after hysterectomy and concomitant transvaginal mesh repair in a patient with pelvic organ prolapse / D. Pushkar [et al.] // *Int. Urogynecol. J.* – 2013. – Vol. 24, № 10. – P. 1765-1767.
117. Nieminen, K. Outcomes after anterior vaginal wall repair with mesh: a randomized, controlled trial with a 3 year follow-up / K. Nieminen, R. Hiltunen, T. Takala // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 203. – P. 235-238.
118. Olsson, I. Long-term efficacy of the tension-free vaginal tape procedure for the treatment of urinary incontinence: A retrospective follow-up 11,5 years post-operatively / I. Olsson, A.K. Abrahamsson, U.B. Kroon // *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* – 2010. – Vol. 21. – P. 679-683.
119. One-year clinical outcomes after prolapse surgery with nonanchored mesh and vaginal support device / H.M. Zyczynski [et al.] // *Am. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 203, №.6. – P. 587-589.
120. Optimal primary minimally invasive treatment for patients with stress urinary incontinence and symptomatic pelvic organ prolapse: Tension free slings with colporrhaphy, or Prolift with the tension free midurethral sling? / I. Ignjatovic [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2010. – Vol. 50. – P. 97-101.
121. Outcomes after anterior vaginal wall repair with mesh: A randomized, controlled trial with a 3 year follow-up / K. Nieminen [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 203, № 235. – P. 1-8.
122. Outcomes of anterior vaginal wall repair using polypropylene mesh / M. Huser [et al.] // *Česka Gynecol.* – 2012. – Vol. 77, № 5. – P. 407-413.
123. Paparella, R. Prospective randomized trial comparing synthetic vs biological out-in transobturator tape: A mean 3-year follow-up study / R. Paparella [et al.] // *Int. Urogynecol. J.* – 2010. – Vol. 21, № 11. – P. 1327-1336.
124. Pelvic Floor Disorders Network. Risk factors for mesh/suture erosion following sacral colpopexy / G.W. Cundiff [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 199. – P. 688.
125. Pelvic floor dysfunction – does menopause duration matter? / G. Trutnovsky [et al.] // *Maturitas.* – 2013. – Vol. 76, № 2. – P. 134-138.

126. Pelvic organ prolapse repair with and without prophylactic concomitant burch colposuspension in continent women: A randomized, controlled trial with 8-year followup / E. Costantini [et al.] // *J. Urol.* – 2011. – Vol. 185. – P. 2236-2240.
127. Petros, P.E. An integral theory of female urinary incontinence / P.E. Petros, U. Petros, J. Ulmsten // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 1990. – Vol. 69, suppl. 153. – P. 1-79.
128. Petros, P.E. The female pelvic floor: function, dysfunction and management according to the integral theory / P.E. Petros. – Berlin: Springer, 2007. – 272 p.
129. Petros, P.E. Tissue engineering: creation of an autogenic collagenous neoligament to cure urinary stress incontinence / P.E. Petros // *Int. Urogynecol. J.* – 2013 – Vol. 24, № 10. – P. 1769-1770.
130. Petros, P.E. Vault prolapse II: restoration of dynamic vaginal supports by infracoccygeal sacropexy, an axial day-case vaginal procedure / P.E. Petros // *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* – 2001. – Vol. 12, № 5. – P. 296-303.
131. Prolapse surgery in women of 80 years and older using the Prolift™ technique / B. Gabriel [et al.] // *Int. Urogynecol. J.* – 2010. – Vol. 21. – P. 1463-1470.
132. Prolift+M Investigators. Trocar-guided mesh repair of vaginal prolapse using partially absorbable mesh: 1 year outcomes / A.L. Milani [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 204. – P. 74.
133. Prolift mesh (Gynecare) for pelvic organ prolapsed surgical treatment using the TVM group technique: a retrospective study of 687 228 patients / M. Cosson [et al.] // *Neurourology and Urodynamics.* – 2005. – Vol. 24. – P.121-122.
134. Quality of life in women with pelvic floor dysfunction / L.M. Segedi [et al.] // *Vojnosanit Pregl.* – 2011. – Vol. 68, № 11. – P. 940-947.
135. Risk factors associated with perioperative and mesh-related complications for patients undergoing pelvic organ prolapse surgery: analysis of 677 cases / G.R. Kasyan [et al.] // *Eur. Urol. Suppl.* – 2013. – Vol. 27, № 3. – P. 1081-1086.
136. Risk of mesh extrusion and other mesh-related complications after laparoscopic sacral colpopexy with or without concurrent laparoscopic-assisted vaginal

- hysterectomy: Experience of 402 patients / A.A. Stepanian [et al.] // *J. Minim. Invasive. Gynecol.* – 2008. – Vol. 15. – P. 188-196.
137. Safety of Trans Vaginal Mesh procedure: retrospective study of 684 patients / F. Caquant [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2008. – Vol. 34, № 4. – P. 449- 456.
138. Sexual function in women with urinary incontinence and pelvic organ prolapse / M.D. Barber [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2002. – Vol. 99, № 2. – P. 281-289.
139. Shah, H.N. Mesh complications in female pelvic floor reconstructive surgery and their management: A systematic review / H.N. Shah, G.H. Badlani // *Ind. J. Urology.* – 2012. – Vol. 28, № 2. – P. 129-153.
140. Surgeon-tailored polypropylene mesh as a tension-free vaginal tape-obturator versus original TVT-O for the treatment of female stress urinary incontinence: a long-term comparative study / M.S. ElSheemy [et al.] // *Int. Urogynecol. J.* – 2015. – Vol. 26, № 10. – P. 1533-1540.
141. Surgical anatomy of intrapelvic fasciae and vesico-uterine ligament in nerve-sparing radical hysterectomy with fresh cadaver dissections / H. Niikura [et al.] // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2007. – Vol. 212, № 4. – P. 403-413.
142. Surgical management of pelvic organ prolapse in women / C. Maher [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – Vol. 4. – P. CD004014.
143. Surgical treatment for pelvic floor disorders in women 75 years or older: A single-center experience / F. Ghezzi [et al.] // *Menopause.* – 2011. – Vol. 18. – P. 314-318.
144. Systematic review and meta-analysis of the use of lightweight versus heavyweight mesh in open inguinal hernia repair / M.S. Sajid [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2012. – Vol. 99, № 1. – P. 29-37.
145. The role of smooth muscle cells in the pathophysiology of pelvic organ prolapse / S. Mei [et al.] // *Female Pelvic. Med. Reconstr. Surg.* – 2013. – Vol. 19, № 5. – P. 254-259.

146. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction / R. Bump [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 175. – № 1. – P. 10-17.
147. Tibaek, S. Pelvic floor muscle function in women with pelvic floor dysfunction: A retrospective chart review, 1992-2008 [Electronic resource] / S. Tibaek, C. Dehlendorff // *Int. Urogynecol. J.* – 2013. – Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00192-013-2277-6>.
148. Togami, J.M. Vaginal mesh – the controversy / J.M. Togami, E. Brown, J.C.Winters // *Med. Rep.* – 2012. – Vol. 4. – P. 21.
149. Townsend, P.A. Apparatus and method for pelvic floor repair in the human female / P.A. Townsend, M. Afremov // *US Patent Application Publication.* – 2011. – Vol. 20. – P. 1-19.
150. Traditional suburethral sling operations for urinary incontinence in women / H. Rehman [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – № 1. – P. CD001754.
151. Transobturator adjustable tape for severe stress urinary incontinence and stress urinary incontinence with voiding dysfunction / S.Y. Lee [et al.] // *Int. Urogynecol. J.* – 2011. – Vol. 22. – P. 341-346.
152. Trends in surgical mesh use for pelvic organ prolapse from 2000 to 2010 / L. Rogo-Gupta [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 120, № 5. – P. 1105-1115.
153. Trocar-guided mesh compared with conventional vaginal repair in recurrent prolapse: A randomized controlled trial / M.I. Withagen [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 117, № 2, Pt. 1. – P. 242-250.
154. Trocarless system for mesh attachment in pelvic organ prolapse repair-1-year evaluation / M. Alcalay [et al.] // *Int Urogynecol. J.* – 2011. – Vol. 22. – P. 551-556.
155. Two routes of transobturator tape procedures in stress urinary incontinence: A meta-analysis with direct and indirect comparison of randomized trials / P.M. Latthe [et al.] // *BJU Int.* – 2010. – Vol. 106. – P. 68-76.

156. Ulmsten, U. Intravaginal slingplasty (IVS): an ambulatory surgical procedure for treatment of female urinary incontinence / U. Ulmsten, P. Petros // *Scand. J. Urol. Nephrol.* – 1995. – Vol. 29. – P. 75-82.
157. US Food and Drug Administration. FDA safety communication: update on serious complications associated with transvaginal placement of surgical mesh for pelvic organ prolapse [Electronic resource]. – 2011. – Available at: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm262435.htm>.
158. Use of a new silver barrier dressing, ALLEVYN Ag in exuding chronic wounds / P. Kotz [et al.] // *Int. Wound J.* – 2009. – Vol. 6, № 3. – P. 186-194.
159. Vaginal surgery for pelvic organ prolapse using mesh and a vaginal support device / M. Carey [et al.] // *BJOG.* – 2008. – Vol. 115. – P. 391-397.
160. Worse long-term surgical outcomes in elderly patients undergoing SPARC(TM) retropubic midurethral sling placement / J. Kim [et al.] // *BJU Int.* – 2011. – Vol. 108. – P. 708-712.
161. Yang, F. Use of polypropylene mesh in the management of a contaminated large ventral hernia: a contraindication or a solution? / F. Yang // *Am. Surg.* – 2013. – Vol. 79, № 12. – P. 1298-1303.
162. Yiou, R. Functional anatomy of the pelvic floor / R. Yiou, V. Delmas // *J. Med. Liban.* – 2013. – Vol. 61, № 1. – P. 4-12.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### Приложение А (рекомендуемое)

#### *Система описания и стадирования пролапса органов малого таза POP-Q*

Система описания и стадирования пролапса органов малого таза POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification), разработанная Международным обществом по недержанию мочи (International Continence Society, 1996).

Система POP-Q включает в себя измерение набора точек на передней и задней стенках влагалища, шейке и теле матки и промежности относительно установленной точки (гимена). Все измерения проводятся при максимальном натуживании пациентки. На рисунке А1 представлено схематическое изображение всех девяти точек, используемых в этой классификации, в сагиттальной проекции женского таза при отсутствии пролапса. Измерения проводят сантиметровой линейкой, маточным зондом или корнцангом с сантиметровой шкалой в положении пациентки лёжа на спине при максимальной выраженности пролапса (обычно этого достигают при проведении пробы Вальсальвы).

Эта классификация обладает рядом преимуществ:

- Воспроизводимость результатов (первый уровень доказательности).
- Положение пациентки практически не влияет на стадирование пролапса.
- Точная количественная оценка многих определённых анатомических ориентиров (а не только определение самой выпадающей точки).

Aa (A anterior)	Точка на передней стенке влагалища на 3 см проксимальнее гименального кольца.
Ba (B anterior)	Наиболее низко расположенная точка на участке передней стенки влагалища между точками Aa и C (или куполом влагалища после гистерэктомии).
C	Передняя губа шейки матки или купол влагалища.
Ap (A posterior)	Точка на задней стенке влагалища на 3 см проксимальнее гименального кольца.
Bp (B posterior)	Наиболее низко расположенная точка на задней стенке влагалища между точкой Ap и D (или куполом влагалища после гистерэктомии).
D	Задний свод (у пациенток после гистерэктомии отсутствует). Точка соответствует месту прикрепления.
Gh (hiatus genitalis)	Расстояние от наружного отверстия уретры до заднего края гимена.
pb (промежность)	Расстояние между задним краем гимена и анальным отверстием.
Tvl (длина влагалища)	Расстояние между краем гимена и куполом влагалища.
Стадии пролапса тазовых органов по POP-Q	
Стадия 0	Точки Aa, Ap, Ba, Bp равны -3см; точки C и D $\leq - (tv1-2)$ см
Стадия I	Ведущая точка пролапса $< -1$ см
Стадия II	Ведущая точка пролапса $\geq -1$ см, но $\leq +1$ см
Стадия III	Ведущая точка пролапса $> +1$ см, но $< + (tv1-2)$ см
Стадия IV	Ведущая точка пролапса $\geq + (tv1-2)$ см

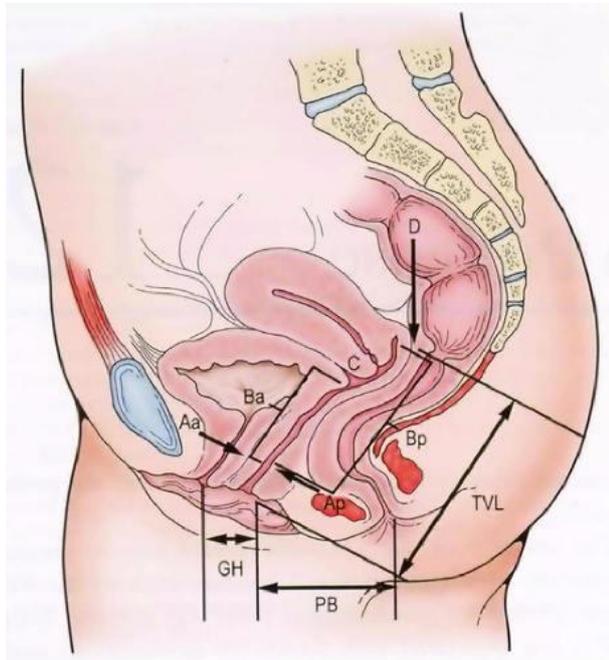


Рисунок А1 – Система описания и стадирования пролапса тазовых органов по классификации POP-Q (ICS, 1996)

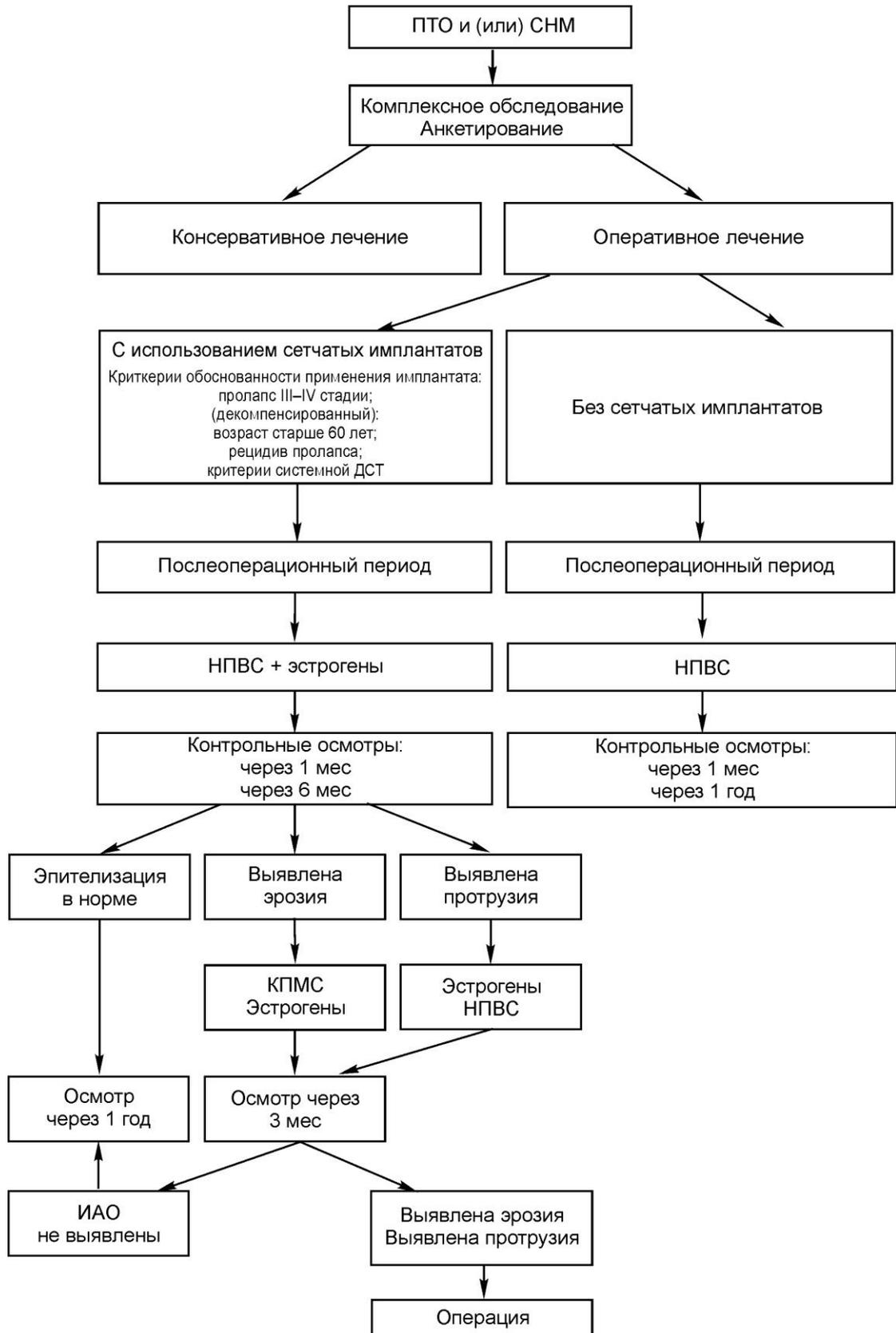


Рисунок А2 – Алгоритм ведения послеоперационного периода после хирургической коррекции генитального пролапса синтетическими имплантатами.

Приложение Б  
(справочное)

Патент № 2607656

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2607656

**СПОСОБ ОЦЕНКИ БИОСОВМЕСТИМОСТИ СЕТЧАТЫХ  
СИНТЕТИЧЕСКИХ ИМПЛАНТАТОВ**

Патентообладатели: *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта" (RU), Федеральное государственное унитарное предприятие "Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов" Федерального медико-биологического агентства (RU)*

Авторы: *Паластин Петр Михайлович (RU), Петров Александр Владимирович (RU), Беженарь Виталий Федорович (RU)*

Заявка № 2015116545

Приоритет изобретения 29 апреля 2015 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 10 января 2017 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 29 апреля 2035 г.

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 607 656** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51) МПК  
G01N 33/48 (2006.01)

(12) **ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

<p>(21)(22) Заявка: 2015116545, 29.04.2015</p> <p>(24) Дата начала отсчета срока действия патента: 29.04.2015</p> <p>Приоритет(ы): (22) Дата подачи заявки: 29.04.2015</p> <p>(43) Дата публикации заявки: 20.11.2016 Бюл. № 32</p> <p>(45) Опубликовано: 10.01.2017 Бюл. № 1</p> <p>(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: SOUZA-PINTO F.J. Et al. Inducible nitric oxide synthase inhibition increases MMP-2 activity leading to imbalance between extracellular matrix deposition and degradation after polypropylene mesh implant // J Biomed Mater Res A., 2013, May;101(5):1379-87. RU 2402773 C2, 27.10.2010. RU 2477487 C2, 10.03.2013. RU 2381485 C2, 10.11.2008. US 4760020 A, 26.07.1988.</p> <p>Адрес для переписки: 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3, ФГБНУ "НИИ АГиР им. Д.О. Отта", Научная часть</p>	<p>(72) Автор(ы): Паластин Петр Михайлович (RU), Петров Александр Владимирович (RU), Беженарь Виталий Федорович (RU)</p> <p>(73) Патентообладатель(и): Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта" (RU), Федеральное государственное унитарное предприятие "Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов" Федерального медико-биологического агентства (RU)</p>
--	--

C 2

R U 2 6 0 7 6 5 6 9 5 9 7 6 5 6

R U 2 6 0 7 6 5 6 C 2

(54) СПОСОБ ОЦЕНКИ БИОСОВМЕСТИМОСТИ СЕТЧАТЫХ СИНТЕТИЧЕСКИХ ИМПЛАНТАТОВ

(57) Формула изобретения

Способ исследования реакции организма экспериментального животного на введение сетчатого синтетического импланта, заключающийся в том, что замороженный в криостате фрагмент импланта измельчают с помощью микротомы до частиц размером менее 10 мкм, высушивают, стерилизуют, ресуспендируют в стерильном физиологическом растворе и вводят внутривентриально мелким лабораторным животным с помощью шприца и далее исследуют показатели функциональной активности перитонеальных макрофагов для оценки местной реакции.