

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

ЯКУБОВ МУНИС ЗОКИРОВИЧ

**ТРАНСФОРМАЦИЯ ЭПИТЕЛИЯ АРТИФИЦИАЛЬНОГО
ВЛАГАЛИЩА ОБРАЗОВАННОГО ИЗ ТОЛСТОЙ КИШКИ**

МОНОГРАФИЯ

САМАРКАНД – 2025

**ТРАНСФОРМАЦИЯ ЭПИТЕЛИЯ АРТИФИЦИАЛЬНОГО
ВЛАГАЛИЩА ОБРАЗОВАННОГО ИЗ ТОЛСТОЙ КИШКИ**

МОНОГРАФИЯ

САМАРКАНД – 2025

УДК: 618.215-089.844:612.014.2

ББК: Трансформация эпителия искусственного влагалища образованного из толстой кишки. **Монография** / Якубов М.З. – Самарканд-2025.- 128 с.

Рецензенты:

Эшбаев Э.А. – доцент кафедры патологической анатомии Ташкентского медицинского академии, доктор медицинских наук

Орипов Ф.С. - Заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии СамДТУ, профессор, доктор медицинских наук.

Аннотация: Во всем мире по данным последней статистики у одной из 24000 новорожденных девочек наблюдаются врожденные пороки развития, такие как аплазия матки и влагалища, экстрофия мочевого пузыря. Вагинальная агенезия — врожденное заболевание, обычно связанное с синдромом Майера-Рокитанского- Кюстера- Хаузера (MRKH), характеризующееся недоразвития мюллеровым протоком и агенезией влагалища. Этот синдром встречается примерно у 1 из 4000-10000 новорожденных. Около 15% девочек-подростков страдают агенезией влагалища и жалуются на аменорею. Этот синдром является одним из основных медицинских показаний к неовагинопластике. В нашей стране осуществляется развитие медицинской сферы, адаптация медицинской системы к требованиям мировых стандартов, в том числе профилактика соматических заболеваний различной этиологии. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетами Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, уровень оказания медицинских услуг населению выведен на новый уровень. Решаются такие задачи, как повышение качества оказания квалифицированных услуг населению в сфере первичной медико-санитарной помощи. Исходя из этих задач, представляется актуальным провести морфологические исследования после создания искусственного влагалища для выработки практических рекомендаций по улучшению состояния здоровья пациенток. © М.З.Якубов. 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЙ ЛИТЕРАТУРНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ТРАНСФОРМАЦИИ АРТИФИЦИАЛЬНОГО ВЛАГАЛИЩА .	7
§1.1. Частота встречаемости синдрома Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера.....	7
§1.2. Генетические предикторы синдрома Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера.....	10
§1.3. Современные хирургические методы по созданию искусственного влагалища.....	20
§1.4. Морфофункциональная характеристика искусственного влагалища.....	28
II ГЛАВА. Материалы и методы исследования	34
§2.1. Общая характеристика клинических наблюдений	34
§2.2. Морфологическая характеристика исследования и методы исследования.....	37
III ГЛАВА. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	39
§3.1. Результаты клинико-anamnestических исследований женщин с искусственным влагалищем.....	39
§3.2. Цитоморфологическая характеристика мазков искусственного влагалища созданного из толстой кишки.....	42
§3.3. Результаты гистологического исследования.....	55
ГЛАВА. IV. МУЛЬТИПЛЕКСНАЯ КОНФОКАЛЬНАЯ МОРФОМЕТРИЯ НЕОВАГИНЫ	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110

ВВЕДЕНИЕ. По данным Всемирной организации здравоохранения, врожденные дефекты женских половых органов чаще встречаются в семьях и странах с ограниченными ресурсами. Около 94% тяжелых нарушений развития встречается в странах с низким и средним уровнем дохода, где женщины часто сталкиваются с недостаточным питанием и ограниченным доступом к качественной медицинской помощи. Они также могут подвергаться воздействию различных факторов, таких как инфекции или употребление алкоголя, которые могут вызвать или усугубить дефекты развития еще до рождения. Риск хромосомных дефектов повышается у пожилой матери. Дефекты женских половых органов составляют 4% всех врожденных дефектов и встречаются у 3,2 % женщин репродуктивного возраста. Пороки матки встречаются у каждой третьей женщины при бесплодии, у каждой шестой женщины при аборте или патологических родах.

Во всем мире по данным последней статистики у одной из 24000 новорожденных девочек наблюдаются врожденные пороки развития, такие как аплазия матки и влагалища, экстрофия мочевого пузыря. Вагинальная агенезия — врожденное заболевание, обычно связанное с синдромом Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера (MRKH), характеризующееся недоразвития мюллеровым протоком и агенезией влагалища. Этот синдром встречается примерно у 1 из 4000-10000 новорожденных. Около 15% девочек-подростков страдают агенезией влагалища и жалуются на аменорею. Этот синдром является одним из основных медицинских показаний к неовагинопластике. Кроме того, к другим показаниям к реконструкции влагалища относятся удаление влагалища вследствие клоаки, нарушений полового развития, рака гинекологических органов или послеродового некроза. Существует множество хирургических и консервативных методов реконструкции влагалища. Но после этих операций у большинства пациенток возникают осложнения во вновь образовавшемся влагалище. Разные авторы утверждают, что возникновение этих осложнений обусловлено их морфологической непропорциональностью, а некоторые авторы оценивают возникновение этих

осложнений как результат неправильного проведения хирургического вмешательства и отсутствия медицинского обследования больных. Определение этих проблем, проведение научных исследований в этой области является важнейшими вопросом фундаментальной и практической медицины.

В нашей стране осуществляется развитие медицинской сферы, адаптация медицинской системы к требованиям мировых стандартов, в том числе профилактика соматических заболеваний различной этиологии. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетами Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, уровень оказания медицинских услуг населению выведен на новый уровень. Решаются такие задачи, как повышение качества оказания квалифицированных услуг населению в сфере первичной медико-санитарной помощи. Исходя из этих задач, представляется актуальным провести морфологические исследования после создания искусственного влагалища для выработки практических рекомендаций по улучшению состояния здоровья пациенток.

В определенной степени данное диссертационное исследование послужит реализации задач, поставленных решениями, Указы Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года УП-60 "О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы", УП-6110 от 12 ноября 2020 года "О внедрении принципиально новых механизмов деятельности учреждений первичной медико-санитарной помощи и мерах по дальнейшему совершенствованию системы здравоохранения", ПП-5124 от 25 мая 2021 года "о дополнительных мерах по комплексному развитию здравоохранения, ПК-5199 от 28 июля 2021 года "О мерах по дальнейшему совершенствованию системы специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения" и другими нормативными правовыми актами, связанными с данной деятельностью.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЙ ЛИТЕРАТУРНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ТРАНСФОРМАЦИИ АРТИФИЦИАЛЬНОГО ВЛАГАЛИЩА

§1.1. Частота встречаемости синдрома Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера

По данным ВОЗ проблемы развития в основном встречаются в странах с низкими доходами и в слаборазвитых странах. Многие пороки развития возникают из-за недостаточности ресурсов, недостаточного дохода, недостаточного питания, различных внешних факторов риска, различных инфекций, а также под влиянием негативных факторов окружающей среды организма, и во многих случаях они чаще встречаются у женщин [29; с-74-84, 48; с-167-171].

Агенезия влагалища — врожденное заболевание, часто связанное с синдромом Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера (MRKH), характеризующееся недоразвитием мюллерова протока и отсутствием влагалища. Этот синдром встречается примерно у 1 из 4000–10000 родившихся [9; с-21-25].

Врожденные пороки развития женских репродуктивных органов составляют от 4% до 14% всех врожденных дефектов. Среди них наиболее социально значимой аномалией является аплазия влагалища и матки, встречающаяся примерно у 1 из каждых 4500–5000 новорожденных девочек [6; с-327, 7; с-54-60, 32; с-64-66, 123; с-13-17, 135; с-345-360,].

СМРКХ, представляет собой неопасную для жизни, но серьезную проблему, вызывающую психические, социальные и репродуктивные трудности. Современные достижения медицины позволяют восстановить репродуктивную функцию при полном бесплодии. Однако отсутствие возможности участвовать в половой жизни остается источником серьезного эмоционального напряжения [7; с-54-60, 11; с-33-40].

В подростковом возрасте девочки часто жалуются на симптомы аменореи, причем около 15% случаев связаны с СМРКХ [24, 50; с-338-342б, 51; 76-78]. СМРКХ является одним из основных медицинских показателей к неовагинопластике. Кроме того, к другим показаниям к реконструкции относятся аномалии клоаки, интерсексуальные состояния, а также случаи, когда влагалище было удалено вследствие гинекологического новообразования или послеродового некроза. Существует множество хирургических и консервативных методов реконструкции влагалища. Среди нехирургических методов для формирования рудиментарного влагалища применяется методика Франка, в которой используется постепенное расширение влагалища. Для создания нового влагалища используют также слизистую оболочку мочевого пузыря, амниотическую оболочку и синтетические материалы [50; с-338-342б, 51; с-76-78].

Аномалии развития женских половых органов составляют около 4% всех врожденных пороков и встречаются у 3,2% женщин репродуктивного возраста. У каждой третьей женщины с проблемами бесплодия наблюдаются аномалии развития матки, бесплодие или осложненные роды, причем эти дефекты выявляются у каждой шестой женщины. Пороки чаще всего наблюдаются в органах, развивающихся из мюллеровых протоков, таких как двойная матка, двурогая матка, внутриматочная непроходимость и однорогая матка. Эти дефекты встречаются у 0,1–3,8% женского населения [142; с-25-35].

Распространенность аномалий матки и влагалища составляет 1 случай на 200–600 новорожденных девочек, тогда как гипоплазия маточных труб и односторонняя агенезия гонад составляют 1 случай на 24 000 новорожденных девочек. Аплазия матки и влагалища встречается у 1 из 4000–5000 девочек, тогда как экстрофия мочевого пузыря или пороки развития клоаки наблюдаются примерно у 1 из 4000 [7; с-54-60, 27; с-701, 98; с-1465-1469, 105; с-513-517, 135; с-345-360].

По данным НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии имени Кулакова, врожденные пороки матки и влагалища составляют 6,5% девочек с гинекологической патологией. Случаи двойной матки и влагалища и частичной аплазии влагалища составляют 11,5% от общего числа больных с аномалиями матки и влагалища [67; с-2272-2276, 98; с-1465-1469].

За последние годы пороки развития половых органов у девочек увеличились в 10 раз. Причины возникновения СМРКХ недостаточно изучены. По данным мировой статистики, генетические факторы могут играть роль в 10–25% дефектов репродуктивной системы. Однако влияние профессиональных вредностей и некоторых тератогенных факторов, таких как воздействие химических веществ или радиации, остается неизвестным [32; с-64-66, 39; с-48-52]. Это затрудняет разработку профилактических мероприятий, направленных на уменьшение пороков развития матки и влагалища.

Аномалии развития влагалища часто выявляются в подростковом возрасте. Одним из важных этапов лечения больных аплазией влагалища является создание искусственного влагалища – кольпопоза, позволяющего им вести полноценную половую жизнь. Существует два основных метода лечения: безоперационный, например, кольпоэлонгация (бескровное создание влагалища), и хирургическое создание влагалища с использованием различных тканей, например, кусочка кишечника, брюшины, кожи или аллопластических или синтетических материалов [37; с-222-230, 39; с-48-52, 46, 47, 123; с-13].

В 2013-2015 гг. 30 пациенткам в возрасте 15-35 лет с аплазией влагалища и матки выполнены неовагинальные операции методом сигмовидного кольпопоза. Из них лишь 4 пациентки (13,3%) обратились по рекомендации гинеколога, остальные обратились к врачу из-за трудностей в начале половой жизни. Это свидетельствует о недостатке санитарно-гигиенических знаний у населения. Неовагино-промонториопексиальная модификация кольпопоза

сигмовидной кишки эффективна в предотвращении пролапса, но не влияет на время операции и кровопотерю [59; с-69-73].

Проведение общего и гинекологического обследования, включая УЗИ и жидкостную цитологию у 64 девушек 15-18 лет с аплазией влагалища и матки установлено, что у 34,3% пациенток имеется патология почечной системы. В большинстве случаев средняя длина влагалища составила 1,7 см. В 68,75% случаев наблюдались мелкие мышцы-дистракторы, а в 22% случаев — функциональные рудиментарные рога. Гистологические анализы показали наличие стромы эндометрия и активные железы [35; с-20-24, 63].

§1.2. Генетические предикторы синдрома Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера

В различных случаях пролапса гениталий изучены генетические процессы, связанные с патологией синтеза эластических волокон скелетных тканей. Определена значимость активности матриксных ферментов FBLN5, LOXL-1, MMP-2 и MMP-9 в эпителии, эндотелии сосудов, межклеточном матриксе и фибробластах. В более сложных случаях при прогнозировании развития пролапса гениталий генетические исследования могут быть дополнены изучением активности FBLN5 и MMP-9 в тканях влагалища, что помогает генетическим исследованиям выявить доклинические формы пролапса гениталий [28; с. 17-21].

У 19-летней женщины наблюдалась первичная аменорея и неспособность вступать в половую жизнь. При гинекологическом осмотре выявлено отсутствие нормальной вульвы и влагалища, кариотип 46 XX. По результатам МРТ и УЗИ яичники нормальных размеров, имеется рудиментарная матка с агенезией влагалища. Других врожденных дефектов не было [103; с-305-306].

Агенезия или дисгенезия шейки матки встречается в одном случае на каждые 80000-100000 родов и примерно в 50% наблюдается вместе с агенезией влагалища. Неовагина и неоцервикс образуются при аплазии

влагалища; при отсутствии влагалища применяют матка-вагинальный анастомоз. Неоцервикс может быть изготовлен из разных материалов. В большинстве случаев менструация восстанавливается и сохраняется возможность беременности. При безуспешном восстановлении применяют экстирпирующую операцию [120; с-723-732].

Лапароскопическая и трансвагинальная шейно-влагалищная реконструкция с помощью трансплантата из тонкой кишки (SIS) или расщепленного кожного трансплантата (STS) является безопасным и эффективным методом сохранения функции матки у женщин с врожденной аплазией вульвы и шейки матки. В то же время, трансплантат SIS необходимо усовершенствовать, чтобы достичь удовлетворительной длины оболочки. [82; с-677-682, 138; с-2499-2505,].

Врожденная цервиковагинальная агенезия (ЦВА) с функциональным эндометрием является очень редкой мюллеровой аномалией, при этом поддержание проходимости половых путей и поддержание фертильности являются основными проблемами при ЦВА. С развитием хирургических методов происходит переход от радикальной гистерэктомии к консервативным подходам, направленным на сохранение матки. Авторы оценили опыт малоинвазивного создания неовагины без трансплантатов и изучили отдаленные результаты наложения утеровестибулярного анастомоза (УВА) у пациенток с ЦВА. Результаты исследования подтверждают предыдущие исследования с вероятностью успеха 97%. Таким образом, этот метод предпочтительнее трансплантации или канализации из-за его высокого показателя успеха, низкого уровня осложнений и низкой частоты рецидивов. Гистерэктомию следует применять только после безуспешных попыток реконструкции анастомоза. При ЦВА в качестве основного варианта лечения рекомендуется консервативный анастомоз с полным вагинальным доступом [114; с-25-34].

Врожденная атрезия влагалища — очень редкая врожденная аномалия репродуктивного тракта. Для оценки возможности сохранения матки были

изучены 19 пациенток, прооперированных во Второй западно-китайской больнице Сычуаньского университета, и 101 аналогичный случай, обнаруженный через Pub Med. Основными симптомами были боли в животе, аменорея и образование уплотнений в груди. При МРТ-исследованиях выявлено расширение полости матки. После операции ретенноз и воспаление влагалища возникали в 15,9% (при непроходимости) и 40% (при других видах аплазии). В заключение можно сказать, что вагинопластика и цервиковагинальный анастомоз могут быть эффективными для сохранения фертильности при полной атрезии влагалища [118; с-127-132].

По данным последних исследований, у пациенток с синдромом СМРКХ возможно развитие лейомиомы, аденомиоза или отека яичников из остатков матки и яичников, что может вызвать трудности в дифференциальной диагностике [119].

Лейомиома матки часто встречается в медицинской практике, но редко встречается в рамках синдромов. Описан один случай, когда 50-летняя женщина с синдромом СМРКХ была прооперирована по поводу наличия лейомиомы [78; с-543-544, 136].

В очень редких случаях лейомиома или аденомиоз могут развиваться в остаточной мюллеровой ткани или рудиментарной матке, как это наблюдалось у 43-летней женщины с синдромом СМРКХ. МРТ выявила несколько крупных лейомиом, возникших из остаточной мюллеровой ткани, и хронический нарушения функции яичника [94, 97, 126, 128].

Описан уникальный случай, когда у одной пациентки одновременно развились 2 редкие патологии: двусторонние кисты яичников с клетками Сертоли и СМРКХ.

В литературе известно несколько случаев развития примитивной, нефункционирующей миомы матки у больных с СМРКХ. В редких случаях миома может развиваться у пациенток с врожденным отсутствием матки. Так, у 66-летней пациентки европеоидной расы с СМРКХ и односторонней

агенезией почек развилась эктопическая миома наряду с врожденным отсутствием матки, выявленным с помощью УЗИ [69; с-237-241, 100].

СМРКХ может быть связан не только с пороками почек, но и скелета и сердца. В большинстве случаев заболевание протекает спорадически. Представке семейный случай двух двоюродных сестер женского пола с СМРКХ и односторонней агенезией почек. В семейном анамнезе у двух родственников мужского пола выявлена агенезия почек, а у дяди при ультразвуковом обследовании здоровых родственников в почках выявлены множественные кисты. Анализ литературы о семейных случаях СМРКХ и связанных с ним аномалий позволил собрать в общей сложности 67 семейных случаев. Выявлено наличие сопутствующих аномалий как спорадические случаи в семейных случаях, что диктуют необходимость ультразвукового исследования здоровых родственников [95; с-2276-2286, 127; с.1465-1469].

Пороки развития вертеброграммы, анальная атрезия, пороки развития сердца, трахео-легочный шунт/легочная атрезия, пороки развития почек и СМРКХ вместе встречаются крайне редко. Эта группа пациентов имеет необычные фенотипические характеристики. Единая объединяющая причина до сих пор неизвестна, и этиология может включать генетические и негенетические причины. Подчеркивается важность будущих исследований для оптимизации лечения, наблюдения и улучшения этиологии этих заболеваний [77; с-374, 132; с-1261-1262].

Симптомы дизурии, пролапса и кишечника часто встречаются у пациентов с СМРКХ и их важно оценить. Вагинопластика кишечника может увеличить риск выпадения влагалища [139, 145; с-669-672].

Вагинопластика с использованием сигмовидной кишки — эффективный метод, обеспечивающий практически нормальную сексуальную функцию у пациенток с аплазией влагалища. Тем не менее, большинство пациентов продолжают испытывать психологические трудности, связанные с сексуальностью, что указывает на необходимость мультидисциплинарной помощи специалистов [89; с-691-696].

Каждая пятая семья в мире сталкивается с проблемой бесплодия, а врожденное отсутствие матки становится причиной абсолютного бесплодия у женщин. СМРКХ представляет собой маточно-влагалищную агенезию с нормальными яичниками и кариотипом 46XX. С развитием репродуктивных технологий у женщин с СМРКХ появилась возможность иметь биологических детей. Точные причины данной патологии неизвестны, но известно, что на развитие мюллеровых протоков влияют несколько генов и механизмов. В ходе исследований выяснилось, что наиболее часто встречающиеся гены расположены на хромосомах 1, 17 и 22. Этиология СМРКХ многофакторна и сложна, включает различные мутации и мозаицизм [83; с-120, 121; с-684-687].

Большинство случаев изолированы и не имеют семейного анамнеза, в то же время некоторые семейные случаи демонстрируют важность генетических факторов. Недавние полногеномные исследования выявили MRKH-ассоциированные варианты в таких генах, как 17q12, 16p11.2 и GREB1L, PAX8. В связи с развитием трансплантации матки возрастает потребность в генетическом консультировании [85].

СМРКХ делится на два типа: СМРКХ 1-го типа — поражает только верхнюю часть влагалища, шейку матки и матку; СМРКХ типа 2 связан с дополнительными нарушениями, поражающими почки и костную систему, включая синдром MURCS (аплазия мюллеровых протоков, аплазия почек и дисплазия сомитов шейно-грудного отдела). СМРКХ имеет аутосомно-доминантное наследование, но не проявляется в полной мере и имеет переменную выраженность. Этиология СМРКХ до сих пор не до конца изучена и сложна из-за внутренней гетерогенности. На сегодняшний день изучено несколько генов, но пока выявлен только ген WNT4 в случаях СМРКХ, связанный с гиперандрогенией [88; с-233-246].

Этиология СМРКХ до сих пор до конца не ясна. Поскольку семейные случаи демонстрируют сильное генетическое влияние, проведено секвенирование всего экзона в девяти семьях с рецидивирующими пороками матки и почек. Гетерозиготные варианты гена GREB1L были выявлены в

четырёх семьях, что позволяет предположить, что этот ген важен для развития матки и почек. Наследственная передача является аутосомно-доминантной и может быть выражена не полностью. В когорте из 68 человек с СМРКХ и пороками развития матки (в основном спорадические случаи) идентифицированы дополнительные неизвестные варианты GREB1L. Таким образом, вариант GREB1L может способствовать развитию СМРКХ и требует дополнительных генетических факторов или факторов окружающей среды для полного проявления [13, 99; с-126-137].

Так как семейные случаи с СМРКХ редки, имеющаяся генетическая информация в основном касается спорадических случаев. При анализе семьи из трех поколений методом полного секвенирования экзона GREB1L. Он показан как новый многообещающий ген-кандидат в этиологии СМРКХ [15; с-42-53, 96; с-1838-1846].

Ген GREB1L влияет на дифференцировку клеток, морфогенез и гомеостаз почечной системы. Мутации этого гена связаны с экстрагенитальными аномалиями, такими как агенезия почек в случаях с СМРКХ [102].

Всего в массивах полноэкзомного секвенирования (WES) и массивом однонуклеотидного полиморфизма (SNP) было идентифицировано 3443 вредных варианта и 1336 вариаций числа копий (делеций). У первых пяти пациентов с синдромом СМРКХ типа 1 рецидивирующие делеции в 15 q 11,2, 19 q 13,31, 1 p 36,21 и 1 q 44 были идентифицированы как новые кандидатные aberrации. Кроме того, вредные варианты были обнаружены в генах HNRNPCL 1, OR 2 T 2, OR 4 M 2, ZNF 816 и PDE 11 A. Это исследование демонстрирует полногеномную идентификацию общих генетических aberrаций для МРКН типа 1, подчеркивая необходимость дальнейшего изучения причинных генов для будущего генетического тестирования и консультирования [80; с-1732-1742].

Анализировали генетическое влияние на СМРКХ с помощью микрочипов и полноэкзомного секвенирования (WES) в когорте из 8 женщин.

Анализ микрочипов выявил делецию размером 0,6 Мб в регионе 16p11.2 и 16 несинонимичных вариантов, связанных с WES СМРКХ, включая гены LRP10 и DOCK4. Для понимания биологической значимости этих вариантов необходимы дальнейшие функциональные исследования [73; с-26-34].

Хотя мутации в генах WNT 4, HNF 1 В и LHX 1 редки у людей с СМРКХ, частота CNV (вариации числа копий) составляла примерно 19%. Дальнейший анализ нашей большой семейной когорты пациентов поможет обнаружить новые гены, чтобы лучше понять сложную этиологию СМРКХ [146; с-145-151].

В этиологии СМРКХ важную роль могут играть такие гены, как HNF 1 В, LHX 1 и WNT 4. В результате микроматричного анализа у 13 больных с синдромом СМРКХ выявлены хромосомные изменения, в том числе в участке 17 q 12 (содержащем HNF 1 В и LHX 1). Делеция гена Hnf 1b из эпителия мюллеровых протоков у кошек приводила к гипоплазии матки и почек, что сходно с фенотипом СМРКХ типа II [140; с-1032-1047].

Путем анализа 76 исследований были выявлены хромосомы и гены, которые могут вызывать СМРКХ: 1 q 21,1 (RBM 8 A), 1 p 31-1 p 35 (WNT 4), 7 p 15,3 (НОХА), 16 p 11 (TBX 6), 17 q 12 (LHX 1 и HNF 1 В), 22 q 11.21 и Xp 22. Хотя этиология СМРКХ сложна, клинические признаки помогают выявить генетические дефекты [141; с-961].

Наиболее тяжелым состоянием является СМРКХ является тип II, который включает также агенезию почек и шейно-торакальную дисплазию. Анализы CGH и MLPA выявили СМРКХ-ассоциированные рецессивные aberrации в регионах 1 q 21,1, 16 p 11,2, 17 q 12 и 22 q 11,21. Также было показано, что основной причиной являются мутации в генах LHX 1, TBX 6, RBM 8 A и WNT 4 [111; с-3-11].

Избыток андрогенов во внутриутробном периоде может вызвать нарушения полового развития у 46, XX лиц. Врожденная гиперплазия надпочечников (ГНА), вызванная дефицитом 21-гидроксилазы, часто является основным фактором в таких случаях. Редко дефицит 11 β -гидроксилазы, 3 β -

гидроксистероиддегидрогеназы и P450-оксидоредуктазы (POR) также вызывает нарушения полового развития у лиц с 46, XX. Кроме того, мутации в генах NR3C1 и CYP19A1 вызывают резистентность к глюкокортикоидам и дефицит ароматазы, что приводит к избыточной выработке андрогенов. Изменения генов SRY, NR5A1, SOX9 и других наблюдаются в 46, XX случаях T/OT-DSD. Разработанные молекулярно-генетические технологии улучшили понимание этих заболеваний, но осложнения в лечении остаются [148; с-1354-13759].

Исследованы моногенные причины нарушений полового развития и проанализирована их распространенность в Индии. В ходе исследования выявлены мутации, вызывающие синдром андрогенной нечувствительности, дефицит 5 α -редуктазы 2 типа и дисгенезию гонад. Наиболее распространенной мутацией были дефекты гена AR, при этом мутации p.R246Q и p.G196S были наиболее частыми «горячими точками» в SRD5A2. Эти состояния также могут привести к гипоспадии. Кроме того, было обнаружено, что дисгенезия гонад 46, XY вызвана мутациями в генах SRY, WT1, DHH, NR5A1 и DMRT1. 12 новых генов-кандидатов (например, ACVR1, AMHR2, CTNNA1) также связаны с нарушениями полового развития и могут быть перспективными для клинического скрининга. Внедрение услуг генетического тестирования и консультирования в Индии будет иметь важное значение для клинической диагностики [125; с-105-120].

Нарушения полового развития у лиц с кариотипом 46, XY — группа врожденных нарушений, которые проявляются гипоплазией половых желез или аномалиями наружных половых органов. Примерно в 50% случаев молекулярный диагноз не устанавливается. Наиболее часто мутируют гены AR, SR 5 A 2, HSD 17 B 3, NR 5 A 1 и MAP 3 K 1 [101].

СМРКХ связан с разными хромосомными участками. Гены LHX 1 и HNF 1 B могут считаться кандидатами на СМРКХ. Гетерозиготные мутации гена LHX1 могут быть причиной СМРКХ у некоторых групп пациентов [109; с-2872-2875, 110; с-1589-1594].

Редкие вариации ДНК HOXA10 могут вызывать пороки развития женских половых органов [84; с-267-272].

Синдром делеции хромосомы 17q12 — редкое генетическое заболевание, которое проявляется такими симптомами, как аномалии почек, задержка нервного развития, диабет MODY5 и СМРКХ. Описан случай, когда у корейской девочки 14 лет имелись MODY5, агенезия поджелудочной железы, СМРКХ, аномалия почечного кровообращения, гипоплазия печени и другие дополнительные симптомы. Лечение включало контроль диабета, гинекологическое обследование СМРКХ и многопрофильную помощь. Этот случай показывает сложность синдрома делеции 17q12 и необходимость комплексного подхода[112].

17 q 12 - редкая, но рецидивирующая аномалия, возникающая вследствие сегментных дупликаций и ранее описанная в случаях пороков развития почек и диабета. Два описанных пациента расширяют клинический спектр, предполагая, что эту область можно рассматривать как причинный локус СМРКХ с почечными дефектами или без них [75; с-25].

Выявлены новые варианты, связанные с SM-FGT, и ASH1L идентифицирован как патогенный ген. Полученные данные помогают понять генетическую основу SM-FGT, а результаты секвенирования отдельных клеток выявляют пространственно-временные закономерности экспрессии основных генов риска на ранних стадиях развития матки. Это исследование значительно углубляет наши знания об этиологии и генетическом ландшафте SM-FGT и открывает новые возможности для пренатального скрининга.

СМРКХ и синдром делеции 18p являются недоминантными заболеваниями с двумя разными генетическими этиологиями, и их одновременная встреча очень редка. Вагинальная агенезия или СМРКХ влияет на развитие мюллеровых путей у детей женского (46, XX) генотипа, приводя к различной степени врожденного отсутствия матки и влагалища. Синдром делеции 18p – редкое хромосомное заболевание, обусловленное делецией короткого плеча 18-й хромосомы и характеризующееся дисморфическими

признаками, задержкой роста и умственной отсталостью. Детальное обследование первичной аменореи у 16-летней девочки выявило СМРКХ и синдром делеции 18p. Обширный поиск литературы не выявил ни одного случая сочетания этих синдромов [70; с-193-197].

46, XX дисгенезия гонад – редкое заболевание, характеризующееся недостаточным развитием яичников, что приводит к гипогонадизму, первичной аменорее и гипергонадотропному гипогонадизму. СМРКХ характеризуется нормальными вторичными половыми признаками и аплазией матки и верхних отделов влагалища у женщин с кариотипом 46, XX. Сочетание этих двух заболеваний наблюдается в очень редких случаях [115; с-263-266].

Сосуществование СМРКХ и дисгенезии гонад встречается крайне редко. В таких случаях наличие нормальной шейки матки и влагалища ранее не фиксировалось. Представлен случай девушки 17 лет: у нее первичная аменорея и недоразвитие вторичных половых признаков. При обследовании гениталий шейка матки и влагалище здоровы, но матка и яичники отсутствуют. Кариотип 46, XX и эндокринное исследование выявили гипергонадотропный гипогонадизм. Лапароскопия подтвердила рудиментарную матку и нормальные фаллопиевы трубы. Была начата гормональная терапия для профилактики вторичных половых симптомов и остеопороза, но проблема бесплодия не решена [106; с-1386-1390].

У 29 (15,9%) пациенток диагностированы пороки развития влагалища, препятствующие менструальным кровотечениям; у 86 (47,3%) пациенток были врожденные аномалии развития матки и шейки матки. СМРКХ наблюдался у 22 (12,1%) пациентов, у всех из которых был подтвержден кариотип 46, XX. При этом женский псевдогермафродитизм выявлен у 5 (2,7%) больных, мужской — у 4 (2,2%) больных. Пороки развития половых органов выявлены у 36 (19,8%) больных на фоне аномалий мочевого выделительной системы. Врожденные дефекты репродуктивных органов на 47,3% состоят из аномалий матки и шейки матки [9; с-21-25].

§1.3. Современные хирургические методы по созданию искусственного влагалища

Эти методы требуют длительных периодов дилатации и стентирования, чтобы предотвратить закрытие канала. Исследования показали, что использование изолированных сегментов кишки дает превосходные результаты, исключает ненужное и частое расширение и обеспечивает эстетическую смазку [12; с-58-60, 16; с-8-21, 68; с-1-6]. Широкий спектр предлагаемых методов, включая многочисленные вариации, подчеркивает сложность решения этой проблемы. Тем не менее, важность этой проблемы остается, и для гинекологов всегда будет очень важно найти эффективные решения. Как консервативные, так и хирургические методы лечения разрабатываются и применяются многие годы, часто с различными модификациями. Хирургические методы, как приволо, можно разделить на методы вытяжения и трансплантации. Такие процедуры, как методы Веккетти, Аббе-Макиндоу и Давыдова, являются одними из наиболее широко используемых и признанных во всем мире. Вагинальная вагинопластика — это хорошо зарекомендовавшая себя процедура, при которой используется толстый или тонкий сегмент влагалища. Этот метод часто используется при агенезии влагалища, операции после смены пола, мужского и женского, в случае гибели фаллической кожи, а также для ревизии после неудачной первичной реконструкции. Описано использование сегмента толстой кишки на ножке для реконструкции влагалища после серьезных осложнений после первой операции [21; с-43-52, 31; с-40-48, 116; с-37-42, 122; с-1].

Сегодня операции по реконструкции искусственного влагалища становятся все более распространенными. Однако гистологические исследования морфофункциональных изменений биопротеза первичной ткани — эпителия кишечника — остаются ограниченными. Врач осуществляет лечение не только эстетических и функциональных изменений в организме больного, но и его психического состояния. В связи с этим важно понимать,

что эти изменения отражают реактивные компенсаторные преобразования в слизистой оболочке, где биопротез первичной ткани кишечника взаимодействует с незнакомой микросредой. Анализ образцов биопсии клинических изображений, собранных через 15–40 месяцев после операции, выявил двухфазную трансформацию эпителия: первоначально наблюдается очаговая потеря микроворсинок и энтероцитов с последующей метаплазией переходных клеток[81; с-707-713].

Кроме того, некоторые исследователи на основании кратковременных морфологических наблюдений предложили трехлетний адаптационный период, в течение которого эпителий кишечника полностью приспосабливается к новой среде[56; с-72-77] . Однако подобные исследования остаются единичными, зачастую лишенными теоретической основы и фокусирующими внимание исключительно на конкретных клинических вопросах[55; с-59-66].

Создание неовагина у таких пациенток рекомендовано международным медицинским сообществом в случаях, когда женщина изъявляет желание вести активную половую жизнь. Хирургическое вмешательство считается вторичным вариантом, используемым, когда первичное лечение неэффективно или когда пациент решительно предпочитает этот метод. Однако стандартизированный хирургический подход еще не разработан. В связи со сложностью хирургической техники при этом уникальном заболевании и необходимостью наличия операционной, оснащенной высокотехнологичным оборудованием, методы создания неовагины различаются в зависимости от клиники и ее местоположения. Уровень успеха всех хирургических методов составляет от 80% до 90%, что не превышает уровень успеха нехирургических подходов. Понятно, что необходим индивидуальный подход, оценивающий индивидуальный риск пациентки при прогнозировании полного расположения искусственного влагилица из толстой кишки и развития осложнений[39; с-48-52, 135; с-345-360].

По имеющимся данным, хирургические вмешательства по поводу аплазии влагалища и матки чаще выполняются женщинам 20-30 лет, поскольку пациентки поздно обращаются к врачу. Это свидетельствует о низкой медицинской грамотности населения и недостаточной эффективности первичной медико-санитарной помощи, поскольку многие девочки и их родители не обращаются за медицинской помощью по поводу аменореи. Во многих случаях обращения подаются только после заключения брака в связи с невозможностью занятий сексом.

Клинически СМРКХ характеризуется первичной аменореей, при которой наружные половые органы нормально развиты, а молочные железы полностью сформированы. Это заболевание выявляется по жалобам на отсутствие менструаций у женщин репродуктивного возраста.

Целью хирургического лечения аплазии матки и влагалища является создание искусственного влагалища (кольпопоза) для восстановления половой функции. В таких случаях подход к хирургическому лечению остается спорным: рассматривается вопрос о необходимости применения этого метода только в случаях функциональной активности или более [6; с-327, 7; с-54-60]. По разным причинам выпадение половых органов наблюдается чаще после создания влагалища путем реконструктивной хирургии, и эта проблема становится серьезной медицинской, социальной и экономической проблемой в условиях увеличения продолжительности жизни [54; с-95-100, 62; с-46-55].

По прогнозам ВОЗ, к 2030 году число женщин в возрасте 80 лет и старше увеличится в четыре раза. Это означает, что проблема пролапса органов малого таза с каждым годом становится все актуальнее [19; с-341-347, 45; с-199-206, 61; с-88-93].

В настоящее время известно около 300 методов хирургического лечения пролапса половых органов, большинство из которых основаны на малоинвазивных подходах с использованием различных синтетических имплантатов [20; с-51-62, 23; с-107-114, 51; с-76-78].

Таким образом, неправильный выбор метода лечения пролапса половых органов и недостаточное применение антибактериальной терапии в послеоперационном периоде могут объяснить высокую частоту рецидивов заболевания [64; с-135-139].

Создание искусственного влагалища – важное достижение в области пластической гинекологии, обеспечивающее женщинам оптимальные условия для естественного оттока менструальной крови после операции по созданию неовагины. В качестве основного материала для создания неовагина обычно используют сигмовидную кишку, но иногда могут быть использованы и другие отделы толстой кишки [105; с-513-517, 107; с-542-546].

Основным методом лечения этого заболевания, в том числе СМРКХ, является создание искусственного влагалища - кольпопозза. Для этой цели во всем мире существуют различные консервативные и хирургические методы. Увеличение влагалища или кольпоудлинение — метод, основанный на механическом растяжении собственных тканей вульвы, широко используется в качестве терапии первой линии во многих странах. Этот метод характеризуется отсутствием хирургического риска и высокой клинической эффективностью (90-96%) [124; с-299-311]. Учитывая вышеизложенные данные, не вызывает сомнения необходимость поиска путей улучшения диагностики, прогноза и эффективности лечения больных аплазией матки и влагалища. Кроме того, изучение состояния неовагины, созданной из сигмовидной кишки, оценка структурных изменений при её трансформации из однослойного эпителия в многослойный эпителий позволяет прогнозировать стабильность неовагины у больных. Несмотря на различные и многочисленные хирургические вмешательства по созданию искусственного влагалища, морфологические изменения, в том числе цитологические исследования, до конца не изучены.

Модифицированный метод Аббе-Макиндоу с использованием аутологичной вагинальной ткани является безопасным и осуществимым методом. С помощью этого метода можно добиться нормального и

удовлетворительного секса. Однако необходимы более крупные серии исследований с более длительным периодом наблюдения, чтобы подтвердить, что этот метод является идеальной практикой при вагинальной агенезии [74; с-205-211].

Модифицированная вагинопластика по Аббе-Макиндоу на основе аутологичной ткани влагалища у пациенток с СМРКХ обеспечила нормальную длину и глубину влагалища. Через 3 месяца наблюдения были определены физиологические ткани, а через 12 месяцев показатели индекса женской сексуальности (FSFI) подтвердили достижение удовлетворительного качества сексуальной жизни [74; с-205-211].

Модифицированный метод Веккетти включает трансвагинальную и лапароскопическую хирургию. Специально устанавливается эпидуральный катетер и проводится операция по созданию нового слоя. На 5-е сутки после операции глубина влагалища составила 9 см, первоначальное устройство было удалено. Модифицированная вагинопластика Веккетти является безопасным, эффективным и малоинвазивным методом создания анатомической и функциональной неовагины у пациенток с СМРКХ [144; с-82-92, 149; с-266-268].

Обе модифицированные лапароскопические методики Давыдова и Веккетти успешно достигли оптимальных анатомо-функциональных результатов при лечении агенезии влагалища. Модифицированный метод Веккетти сравнительно проще модифицированного метода Давыдова [150; с-1930-1937].

Сравнены результаты, полученные методом Ширса, с трансплантацией слизистой оболочки кишечника свиньи (SIS) и лапароскопической перитонеальной (Давыдова) вагинопластикой у пациенток с СМРКХ. Проанализирована практика создания неовагины у 117 пациенток. Время операции и период восстановления были дольше в группе Давыдова, а затраты были выше в группе трансплантата из тонкой кишки (SIS). Длина неовагины была самой большой в группе Давыдова (8,1 см), за ней следовали

оперированные по методу Ширса (7,9 см) и SIS (7,1 см) ($P < 0,001$). Не было существенной разницы в уровне сексуальной функции и удовлетворенности во всех трех группах. Метод Ширса рекомендуется как эффективный и экономичный метод создания неовагины у больных СМРКХ [155; с-499-505].

Для сравнения трансплантат кишечных стволовых клеток свиньи (SIS) и Interseed использовались у пациенток с СМРКХ, перенесших неовагинальную реконструкцию. В исследовании приняли участие 67 пациентов. Время операции, предполагаемая кровопотеря и восстановление функции кишечника были одинаковыми в обеих группах. Однако общая стоимость была выше в группе трансплантата из тонкой кишки (SIS) по сравнению с группой Interseed, что было связано со стоимостью трансплантата SIS. Длина и ширина неовагины были одинаковыми в обеих группах. Однако частота грануляций в верхней части влагалища была выше в группе SIS, чем в группе Interseed. Статистически значимой разницы в общем балле индекса женской сексуальности (FSFI) среди пациентов, которые были сексуально активны после операции, обнаружено не было. Результаты показали, что метод Уортона-Ширса-Джорджа обеспечил пациентам удовлетворительный половой акт. Трансплантат Interseed имел не менее важное значение, чем трансплантат SIS, в неовагинальной реконструкции [153; с-396-397].

В прошлом у пациенток с СМРКХ всегда удаляли рудиментарную матку, в результате чего пациентки не могли иметь менструацию и иметь детей. Комбинированная лапароскопическая реконструкция шейки матки с использованием трансплантата Wharton-Shears-George SIS является безопасным, малоинвазивным и эффективным хирургическим решением для молодых пациентов с рудиментарной полостью с СМРКХ. Этот метод прост в освоении, несложный и дает функциональный и анатомически удовлетворительный результат. Кроме того, этот метод не требует специального хирургического оборудования [153; с-396-397].

Комбинированная однопортовая лапароскопическая реконструкция и реконструкция шейки матки оказалась малоинвазивной, безопасной и

эффективной хирургической процедурой для молодой пациентки с врожденной атрезией шейки матки. Операция прошла успешно, стеноза или других осложнений шейки матки или влагалища не было [154; с-681-682].

Лапароскопический маточно-вагинальный анастомоз является эффективным методом лечения больных с атрезией шейки матки и частичным или полным отсутствием влагалища. У всех пациенток операция прошла успешно, серьезных осложнений не было, длина неовагины в послеоперационном периоде увеличилась и превысила 4 см. Этот метод дает результат без необходимости использования пресс-формы, а также снижается риск заражения [87; с-593-595].

Опубликован первый случай успешного создания неовагины путем шейно-вульварного анастомоза. Различные хирургические подходы широко обсуждались в предыдущих статьях журнала «Fertility and Sterility», в том числе: «Лапароскопический маточно-вагинальный анастомоз с функциональным рогом при синдроме Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера», «Лапароскопическая неовагина Руге у пациенток с синдромом Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера» и «Оценка создания неовагины с использованием Амнион. Эти методы известны как аллотрансплантатная вагинопластика, увеличение влагалища (метод Веккетти) или методы с использованием местных тканей (метод Давыдова). Предложен метод, более подходящий в редких случаях сохранения шейки, поскольку он менее травматичен, чем её удаление. Это связано с прочной и естественно смазанной природой эпителия шейки матки, которая не требует специального времени для эпителизации [117; с-1420-1422].

Генетические исследования указывают на некоторые семейные случаи СМРКХ. Психологическая поддержка пациентов важна, и в качестве первой линии лечения рекомендуется неинвазивная дилатация или хирургическое вмешательство. Трансплантация матки при СМРКХ, вызывающем бесплодие, открывает путь к биологическому материнству [86; с-214].

Предложенная модификация манчестерской операции позволяет оптимизировать продолжительность операции при сохранении ее эффективности [26; с-413-419].

В группе комплексного лечения с физиотерапевтическим эффектом достоверное увеличение длины неовагины наблюдалось после 8 процедур, дальнейшее увеличение обеспечивалось к концу 20 процедур. Во второй группе уровень боли был значительно снижен по сравнению с первой группой. По данным опросника САН (самочувствие-активность-настроение) психологическое состояние больных до лечения у половины было отрицательным, но после курса лечения настроение и общее состояние улучшились. У девочек с аплазией влагалища комплексный курс кольпоэлонгации с физиотерапией позволяет значительно уменьшить боль и достичь необходимой анатомической длины в более короткие сроки, чем монометодика [34; с-40-48].

По результатам обследования у женщин первой группы, которым была выполнена пластика влагалища и реконструкция тазового дна, выявлен пролапс стенки влагалища без уродинамических нарушений. При наличии уродинамических нарушений в плане беременности выполняли уретропексию сетчатым протезом или коллагеновым материалом. Во второй группе выявляли опущение стенок влагалища, шейки матки или верхней части, выполняли уретропексию и реконструкцию тазового дна с вагинальной гистерэктомией. Пациенткам пожилого возраста (старше 70 лет) в ряде случаев выполняли вагинальную гистерэктомию, кольпорафию и уретропексию. При лечении пролапса половых органов квалифицированные специалисты и дифференцированный подход в специальных центрах позволяют снизить осложнения [44; с-111-114].

§1.4. Морфофункциональная характеристика искусственного влагалища

Процесс формирования врожденных аномалий происходит на критическом этапе развития органа, т. е. в ходе органогенеза. Повреждение или задержка развития на этой стадии может быть вызвано тератогенами. Если процесс дифференцировки остановлен, то эмбриональные структуры, характерные для определенного этапа развития, могут быть сохранены [36; с-41-44]. В последние годы увеличивается число случаев врожденных аномалий, поражающих различные органы и системы, в том числе нарушений полового развития у девочек [76; с-233-237, 105; с-513-517].

Гистологическое исследование рудиментарных образцов матки, удаленных при полной аплазии шейки матки, выявило выраженную дисплазию тканей на микроскопическом уровне. Стенка матки состоит из мышечной ткани, содержащей миоциты с явными признаками дистрофии, а также рыхлой и отвержденной соединительной ткани, а также участков кальциноза. Эндометрий, выстилающий полость матки, имеет признаки атрофии. Шейка матки и маточные трубы отсутствуют. Гистологическое исследование биоптатов, взятых из частично апластического влагалища, выявляет выраженные диспластические изменения как на клеточном, так и на тканевом уровне, соответствующие степени аплазии влагалища. Выраженность диспластических поражений кожной ткани более выражена при более высоком уровне аплазии [18].

Наиболее распространенной хирургической процедурой, используемой для создания нового влагалища, является макиндовагинопластика, при которой для создания вагинального канала используется полнослойный кожный трансплантат. Исследована *in vitro* аутологичная ткань влагалища для использования в качестве альтернативного материала при модификации макиндовагинопластики. Для этого из слизистой оболочки влагалища пациенток с СМРКХ были выделены клетки слизистой влагалища человека (HVM) и изучены кинетика их роста, морфология, PAS-

окрашивание и экспрессия эпителиально-специфичных маркеров с помощью иммунофлуоресценции, вестерн-блоттинга и qRT-анализа. Наличие клеток, продуцирующих муцин, морфология и эпителиоспецифические маркеры в этих клетках свидетельствуют о том, что клетки НМV имеют эпителиальную природу, что важно для эффективной эпителизации стенок неовагины и создания функциональной полости влагалища. Кроме того, эти клетки демонстрировали эффективные характеристики пролиферации, что было подтверждено анализом кинетики роста [130].

Более ранние исследования показывают, что реактивно-компенсаторные процессы в слизистых оболочках мочевыводящих путей, особенно в эпителии, развиваются в соответствии с известными классическими стадиями [23; с-107-114, 92; с-470-474]. Традиционный процесс реактивной адаптации разделен на три ключевых этапа. Первый этап, известный как «экстренная мобилизация», предполагает активацию морфофункциональных резервов и реакцию на резкие изменения внешних условий. За этим следует фаза «плато», во время которой система стабилизируется на новом функциональном уровне. Длительное воздействие экстремальных факторов может привести к декомпенсации, сопровождающейся фазой «обострения», характеризующейся нарушениями структурной и функциональной организации [57; с-128-145, 76; с-233-237].

Подобные адаптивные процессы затрагивают все уровни структурной организации, мониторинга и гистологии, включая субклеточные, клеточные, тканевые и структурно-функциональные единицы [23; с-107-114, 57; с-128-145].

Трансформации кишечного эпителия в структуре искусственного влагалища не были полностью изучены в контексте этих общих патологических закономерностей. В норме эпителий кишечного типа взаимодействует с соединительной тканью, образуя морфофункциональный комплекс «крипта-ворсинки». Этот комплекс функционирует как саморегулирующаяся система, обеспечивающая непрерывную регенерацию

энтероцитов для недифференцированной пролиферации клеток крипты [10; с-496]. Нижняя часть крипты содержит стволовые клетки кишечного эпителия, способные дифференцироваться в разные типы клеток. Этот процесс дифференцировки приводит к образованию призматических энтероцитов (ворсинчатых эпителиальных клеток), бокаловидных экзокринных клеток, клеток Панета (содержащих ацидофильные гранулы) и энтероэндокринных клеток (эндокринных клеток желудочно-кишечного тракта) [25; с-115-140]. Нормальный клеточный состав и ткани человека поддерживают стандартное соотношение, обеспечивающее полную функциональность ткани, включая физиологическую регенерацию и обновление клеток [30; с-232]. В измененных условиях окружающей среды их соотношения могут изменяться для сохранения исходного состояния ткани, что подчеркивает их адаптивный характер [23; с-107-114]. Под термином «реактивность тканей» понимают индивидуальную способность тканей вызывать компенсаторно-приспособительные морфофункциональные изменения в ответ на различные физиологические воздействия [30; с-232].

Одной пациентке применили простой, безопасный, легкий, эффективный, быстрый и малоинвазивный метод создания анатомической и функциональной неовагины с помощью кожи рыбы тилапии (дешевый и широко распространенный биоматериал). В течение 9 дней кожа тилапии частично рассосалась. По истечении этого времени акриловую форму сняли и заменили пластиковой формой большего размера; пациенту было рекомендовано носить его днем и ночью в течение первого месяца. Вагинальную форму надевали каждую ночь до тех пор, пока влагалище не было готово к нормальному половому акту. Через 180 дней после операции длина канала составила 8-9 см. Фрагменты, удаленные из боковой стенки влагалища для гистопатологического анализа, показали пятислойный плоский эпителий, эктатические кровеносные сосуды и небольшое количество слущенных эпителиальных клеток. Исследование основано на одном клиническом случае и не имеет долгосрочных результатов [131; с-174-176].

Создание неовагины Wharton-Shears-George не требует аллогенных или аутологичных трансплантатов, а метод прост, эффективен и минимально инвазивен. По данным анализа литературы, средняя длина неовагины составила 8,3 см, ширина – 3,3 см, случаев серьезных осложнений или неовагиноптоза не было. Пациентки могут достичь хорошего общего состояния, сексуального и психосоциального удовлетворения, но для предотвращения неовагинальной контракции требуется продолжение лечения. Эпителиальная структура неовагины очень близка к естественному влагалищу, а процесс эпителизации может длиться несколько месяцев. Этот метод является надежной и эффективной альтернативой для пациентов с СМРКХ и заслуживает дальнейшего изучения [108].

Гистологически исследован материал после выпадения неовагины из стенки прямой кишки у пациентки с СМРКХ. Установлено, что стенки прямой кишки покрыты уплощенным атрофическим эпителием, наблюдались плоскости эрозий и состояние хронического атрофического колита средней активности. В строме – непропорциональный склероз, гипертрофия мышечного слоя, наполнение сосудов. Улучшение результата у женщины достигнуто благодаря правильно выбранной тактике ведения больной [41; с. 96-98].

Современные подходы к лечению пороков развития и заболеваний органов женской половой системы основаны на последних достижениях биологии и медицины. Стволовые клетки являются многообещающим фактором в лечении тяжелых поражений эндометрия. Впервые созданы плюрипотентные стволовые клетки человека (чПСК), полученные из клеток мюллеровых протоков, с помощью специального и эффективного протокола. Эти клетки обладают вторичным потенциалом, способны дифференцироваться в эпителиальные и стромальные клетки эндометрия и способны полностью регенерировать эндометрий. Дифференциация чПСК может быть альтернативным источником клеток для регенерации эндометрия [91; с-68].

Определена важность привлечения местных В -, Т- и клеток памяти для формирования долговременного иммунитета слизистых оболочек. Обсуждаются механизмы укрепления генитального иммунитета [71; с-117-122].

Для лечения опущения и выпадения половых органов у женщин помимо традиционных операций расширяется также использование биологических и синтетических материалов. Для уменьшения осложнений выпадения передней и задней стенок влагалища (II-III степени) предпочтение отдается биологическим материалам, а при выпадении верхушечного отдела (IV степень) – сакропексии с синтетическими материалами – стандартный метод [65; с-82-88].

Рассматривается эффективность биологических материалов, таких как уретральные слинги, биотрансплантаты и стволовые клетки, при лечении камней мочевого пузыря и стрессового недержания мочи. Исследована важность стволовых клеток и аутологичных клеток из разных источников (шерсти, жира, мезенхимы, костного мозга и эндометрия). Отсутствие дифференцированного подхода в лечении дефектов тазового дна снижает её эффективность [65; с-82-88].

Обзор литературы показывает, что многолетней клинимо-морфологической оценки все еще недостаточно для полноценного изучения адаптационных процессов в неовагине [39; с-48-52, 51; с-76-78]. Такая ситуация вызвана тем, что недостаточно информации для изучения и оценки направления и особенностей адаптационных процессов в отделах желудочно-кишечного тракта, используемых для создания неовагины [51; с-76-78, 58]. С учетом индивидуальных особенностей пациенток и длительности эксплуатации искусственного влагалища, важно расширить и улучшить выбор сегментов неовагины для детубуляризации. Это указывает на необходимость комплексного сравнительного анализа клинических, эндоскопических, морфологических и иммуногистохимических данных [49; с-48-52].

Несмотря на создание неовагины с помощью многих видов хирургических методов, морфологические изменения в ней до конца не изучены. Для дальнейшего совершенствования в этом направлении необходимо получить более точные морфологические данные путем оценки серийных биоптатов у одних и тех же пациентов в разные сроки послеоперационного периода. Необходимо регулярно контролировать состояние неовагины после операции путем цитологического и гистологического исследования, что позволяет предотвратить часто наблюдающееся у них выпадение неовагины. Также изучение состояния неовагины, созданной из сигмовидной кишки, путем оценки структурных изменений при его трансформации из однослойного эпителия в многослойный эпителий, дает возможность прогнозировать успешную адаптацию неовагины у пациентов.

II ГЛАВА. Материалы и методы исследования.

Исследование трансформации искусственного влагалища (АВ) проводилось на операционном материале полученных от больных с пролапсом АВ. Сроки исследования у больных были выбраны в соответствии с возрастными категориями.

§2.1. Общая характеристика клинических наблюдений

Нами было обследовано пациенты, находящиеся на стационарном лечении в отделении гинекологии 3- родильного комплекса г.Самарканда и в МЧЖ «Доктор бахт сихат шифо» за период с 2019 по 2023 годы, по поводу пороков развития половых органов. Для ретроспективного анализа были изучены истории болезни 202 больных, которым было проведено лечение по поводу аномалии влагалища и пороков развития половых органов.

Для гистологического исследования обследовано 146 пациентов, для цитологического исследования обследовано 56 пациентов в возрасте от 18 до 40 лет, а также 36 здоровых лиц женского пола была выбрана в качестве контрольной группы. Для сравнения в контрольную группу включали и использованы кусочки тканей сигмовидной кишки – операционный материал (18) (Таблица 1). Группы были сопоставимы по возрасту.

Таблица 2.1. Количество морфологических исследований

Группа исследования	Число обследований	Гистологические исследования	Цитологические исследования
Контроль (здоровые)	36	18	18
Больные	202	146	56
Всего	238	164	74

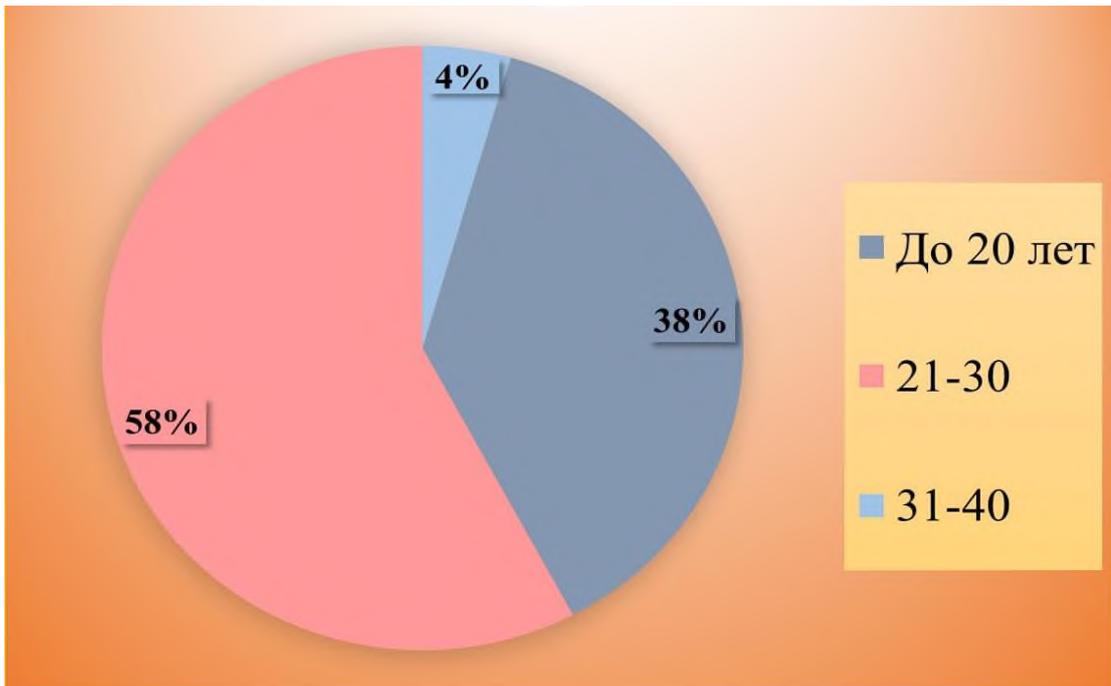


Рис. 2.1. Распределение больных по возрасту.

Как видно из рис. 2.1. преобладающее большинство больных было в возрасте от 19 до 30 лет и только у 10 женщин возраст превышал 31-ти летний рубеж.

Для исследование выбрали больных с различными врожденными аномалиями влагалища. В рис.2.2. приведены частота встречаемости аномалии развития половых органов.



Рис. 2.2. Частота встречаемости аномалии развития половых органов.

Больных обследовали до и после лечения. Согласно инструкции, больные были осмотрены неврологами, кардиологами, аллергологами и гастроэнтерологами.

Критериями включения в исследовании были следующие факторы:

Наличие пороков развития женских половых органов; аплазия матки и влагалища, аплазия дистальных частей (2/3) влагалища при функционирующей матке, перегородка (поперечная) влагалища, нарушение формирования пола (женский ложный гермафродитизм и мужской ложный гермафродитизм); подтвержденный диагноз СМРКХ и операции по поводу реконструкции влагалища;

постановка диагноза и оперативное лечение выполненное в зависимости от анатомической формы порока развития, жалоб пациенток, клинических проявлений и согласно классификации МКБ (Q51.8);

щадящий метод для предотвращения рискованной процедуры; ранняя диагностика пролапса неовагины;

верификация тканевой аккомодации; ранняя диагностика диспластических и гиперпластических процессов неовагины; ранняя диагностика злокачественных процессов;

указание в патогистологическом диагнозе на наличие пролапса АВ, а также подтверждение диагноза повторным исследованием; научные исследования;

Все клинико-морфологические исследования выполнены с информированного согласия пациенток и в соответствии с этическими нормами Хельсинской Декларации (2000 г) [79; с-695-713].

Таким образом, выбранный материал включал биопсийный материал больных лиц с АВ, удовлетворяющих указанным критериям.

Во всех группах наблюдения материал для исследования брали таким образом, чтобы можно было оценить морфофункциональные состояние артериального влагалища.

§2.2. Морфологическая характеристика исследования и методы исследования.

Морфологические исследования проводились на базе кафедры патологической анатомии Самаркандского государственного медицинского университета.

Для анализа полученного материала нами были использованы методы световой микроскопии, гистологические, цитологические и гистохимические методы. Оптимальные результаты получены при фиксации материала 12% нейтральном формалине. Фрагменты тканей АВ после фиксации промывали в 3–4 порциях 80%-го спирта, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. Из каждого блока готовили 6–8 ступенчатых срезов толщиной 10 мкм, расположенных на расстоянии 60–80 мкм друг от друга. Для гистологического исследования срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван Гизону.

Для изучения цитоморфологических изменений неовагины получены образцы мазков из неовагины для цитологического исследования. Проведен сравнительный анализ результатов цитологического обследования 56 женщин. Цитологическое исследование слизистой оболочки неовагины у женщин проводили на периоды с 1 года по 10 лет с момента операции. Проводили классическую цитологию. Специальным инструментом (щеточкой) брали мазок со слизистой оболочки неовагины. С щеточки мазок наносили на сухое стекло, осуществляли фиксацию, высушивали на воздухе и далее окрашивали. Ручное окрашивание готовых цитологических препаратов с помощью набора фиксатора и красителей «Лейкодиф 200». Мазки пациенток были обработаны и окрашены по методу Романовскому-Гимзе и по методу Паппенгейма.

Гистохимическое исследование. Для выявления процесса образования слизи, точнее, образования мукополисахаридов в бокаловидных клетках слизистой оболочки и железах подслизистого слоя, было проведено гистохимическое исследование с использованием окрашивания

мукополисахаридов по реакции Шиффа. Для идентификации гликолевых или аминоксильных групп, образующих диальдегид в ткани влагалища, была проведена реакция - ШИК (окрашивание реагентом Шиффа). Для этого парафинированные гистологические срезы промывали водой и оставляли в приготовленном смешанном растворе 0,1%-ном спирте с 3%-ной уксусной кислотой в течение 5-10 минут. Затем срезы промывали дистиллированной водой и разбавляли 0,5% раствором йодистой кислоты для окисления в течение 2-5 минут. Затем 10-15 минут обрабатывали реактивом Шиффа. После этого промывали в проточной воде и красили гематоксилином. После этого снова промывали в воде, обезвоживали в 96⁰ спирте и ксилоле, затем заключали в бальзам. В результате мукопротеиды и кислый мукополисахариды окрашивались от синего до голубого, нейтральные мукополисахариды от розового в красный цвет, а также ядра в синий. Результаты оценивались полуколичественно (в баллах). При изучении микропрепаратов были проведены гистологические и гистоморфометрические анализы.

Статистическая обработка. Проводили цитоморфометрические и гистоморфометрические анализы с помощью сканера на микроскопе NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/HAMAMATSU PHOTONICS/431-3196JAPAN), используя программу NDP.VIEW 2.0., QuPath.0.4.0.url.

Статистическую обработку результатов и графическое представление данных проводили с помощью компьютерных программ Statistika 10.0 Rus корпорации StatSoft (США) и Microsoft Office Excel 2010 на персональном компьютере. Статистический анализ результатов проводили с использованием компьютера Pentium-IV и использовали методы тестирования Стьюдента (t).

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

§3.1. Результаты клинико-anamнестических исследований женщин с артифициальным влагалищем

Работа основано на анализе результатов лечения 146 пациентов с пороками развития половых органов. Средний возраст пациентов на момент операции составил 23,1 года. Как видно вагинапластика была произведено у большинство больных после пролапса неовагины в течении 3-10 лет (Рис.3.1).

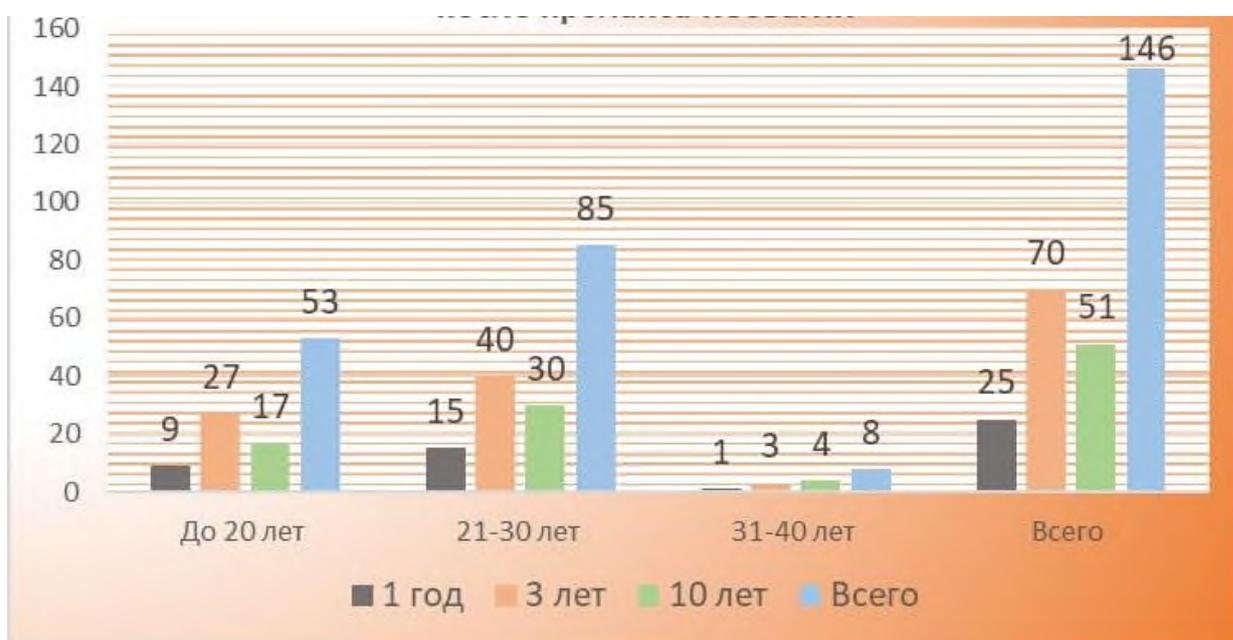


Рис.3.1. Возраст больных по периоду пролапса.

Установлено, что операция по поводу аплазии влагалища и матки проводится чаще всего в возрасте около 20-30 лет по причине позднего обращения. Среди аномалии развития половых органов превалировал ера СМРКХ. Клинически СМРКХ характеризуется первичной аменореей с нормально развитыми наружными половыми органами и развитыми молочными железами. Заболевание диагностировано в активном репродуктивном возрасте, в связи с жалобами на отсутствие менструации. В исследуемых больных были изучены частота всех осложнений до операции и после операции.

Послеоперационном периоде исследовался пролапс неовагины. У всех пациенток жалобы были на чувство инородного тела и ощущение дискомфорта в области промежности. Мы выявили клинические проявления пролапса неовагины по жалобам больных. Характер жалоб пациенток представлены на таблице.3.1.1.

Таблица 3.1.1. Клинические проявления осложнения пролапса неовагины

Симптомы	abs	%
Обильное выделение	37	25,3
Дискомфорт в области половых органов	32	21,9
Чувство инородного тела	28	19,17
Тяжесть в области половых органов	49	33,5
Всего	146	100

По виду пролапса было отмечено, что чаще проявлялись пролапс АВ (84,24%) и пролапс СО (15,76%). По встречаемости впервые пролапс неовагины был у 30,82% оперированных больных и 69,17% больных отмечался рецидивирующий пролапс.

При этом при пролапсе слизистой оболочки и пролапсе АВ у большинства пациенток жалобы были на тяжесть в области половых органов (33,5%), обильное выделение (25,3%), дискомфорт в области половых органов (21,9%) и чувство инородного тела (19,17%). Кроме того, у больных ведущих половую жизнь отмечалась боль в основном при пролапсе АВ. Также пациенты жаловались на хронические запоры. В таблице №3.1.2. приведены виды и встречаемость пролапса неовагины.

Таблица 3.1.2. Виды и встречаемость пролапса неовагины

Вид	abs	(%)
Артифициальный пролапс влагалища	123	84,24
Пролапс слизистой оболочки влагалища	28	15,76
Встречаемость		
<i>Впервые</i>	45	30,82
<i>Рецидив</i>	101	69,17
Всего	146	100

При исследуемой группе мы также определяли степени пролапса неовагины. Из таблицы №3.1.3. видно, что I степень пролапса неовагины встречалось у 15,75%, II степень пролапса неовагины определялось у 21,91%, III степень пролапса неовагины у 26,71%, IV степень пролапса неовагины у 35,61% больных. Таким образом, выявлено что больше встречались III и IV степени пролапса неовагины, чем остальные.

Таблица 3.1.3. Степень пролапса артифициального влагалища

Пролапс влагалища	артифициального	abs	(%)
I степень (до 2 см)		23	15,75
II степень (2-4 см)		32	21,91
III степень (4-5 см)		39	26,71
IV степень (полностью)		52	35,61
Всего		146	100,00

Поздняя обращаемость за медицинской помощью пациенток привело к ухудшению степени пролапса неовагины, поэтому тяжелое степени было больше, чем легкие степени пролапса неовагины. И это также связано с отсутствием специалистов данной области и в местах проживания пациенток.

§3.2. Цитоморфологическая характеристика мазков искусственного влагалища созданного из толстой кишки

Нами выполнено цитологическое исследование мазков больных после операции с целью изучения динамики репаративных процессов клеток слизистой оболочки неовагины. Всех пациенток исследуемых групп после операции по созданию неовагины регулярно осматривались гинекологами и брали мазки на цитологическое изучение клеток слизистой оболочки (Рис.3.2.1). для цитологического исследования также все пациентки были разделены на 3 группы:

В 1 – группу вошли пациентки с пролапсом неовагины до 1 года после операции (17).

Во 2 – группу вошли пациентки с пролапсом неовагины с 1 до 3 лет после создания неовагины (16).

В 3- группу были внесены пациентки с пролапсом неовагины в периоды с 4 по 10 лет после операции (23). Контролем служили мазки влагалища здоровых женщин - цитологический материал (18). Основные группы пациенток были разделены на 3 подгруппы (Рис.3.2.1).

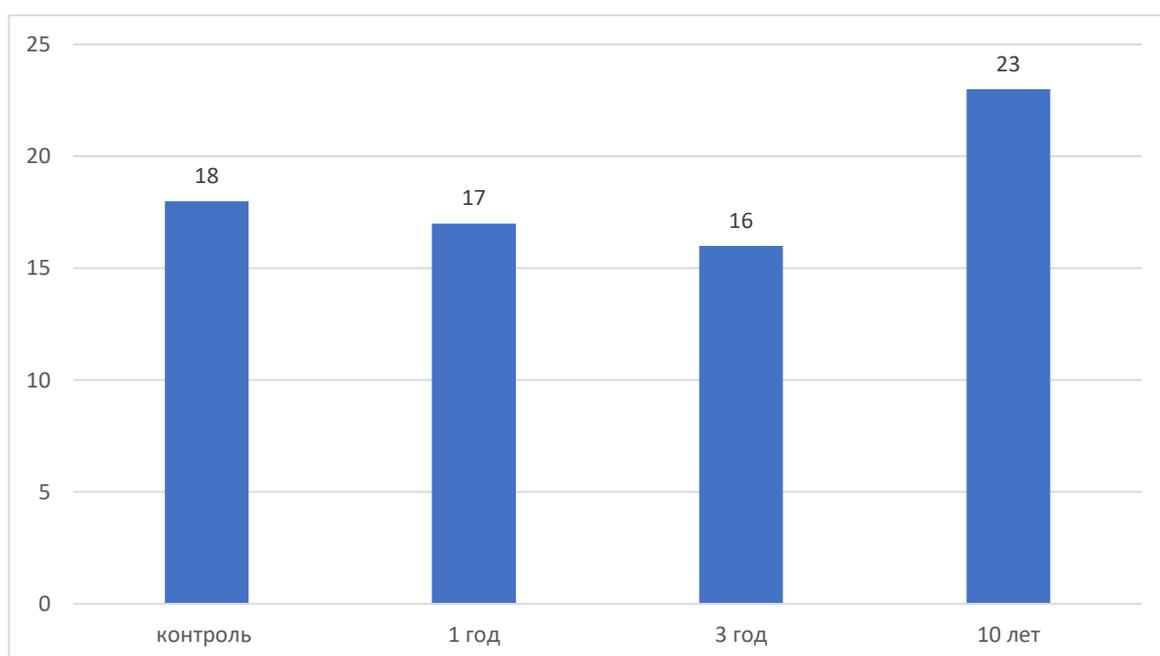


Рис.3.2.1. Количество цитологических исследований пациенток

Результаты цитологического исследования показали, что у пациенток с АВ после операции по созданию неовагины после 1 года эпителий слизистой оболочки неовагины в возрасте 18- 25 лет содержит клетки плоского эпителия и клеточных скоплений неизмененного железистого эпителия. В наших наблюдениях в мазках 1 группы у женщин с неовагиной находились поверхностные, промежуточные и базальные клетки многослойного плоского неороговевающего эпителия на 6 месяце после операции. В большинстве случаев промежуточные клетки содержали слегка увеличенные везикулярные ядра, что указывает на недостаточную продукцию эстрогенов. Наряду с ними присутствовали и ячейки МРЭ цилиндрического типа. Кроме того, в некоторых мазках было обнаружено большое количество поверхностных функциональных клеток МПЭ. В этой группе наблюдения у больных наблюдалась частичная продукция эстрогенов (рис. 3.2.2., 3.2.3.). Такая картина мазков, вероятно, обусловлена сильными компенсаторными и адаптационными способностями организма.

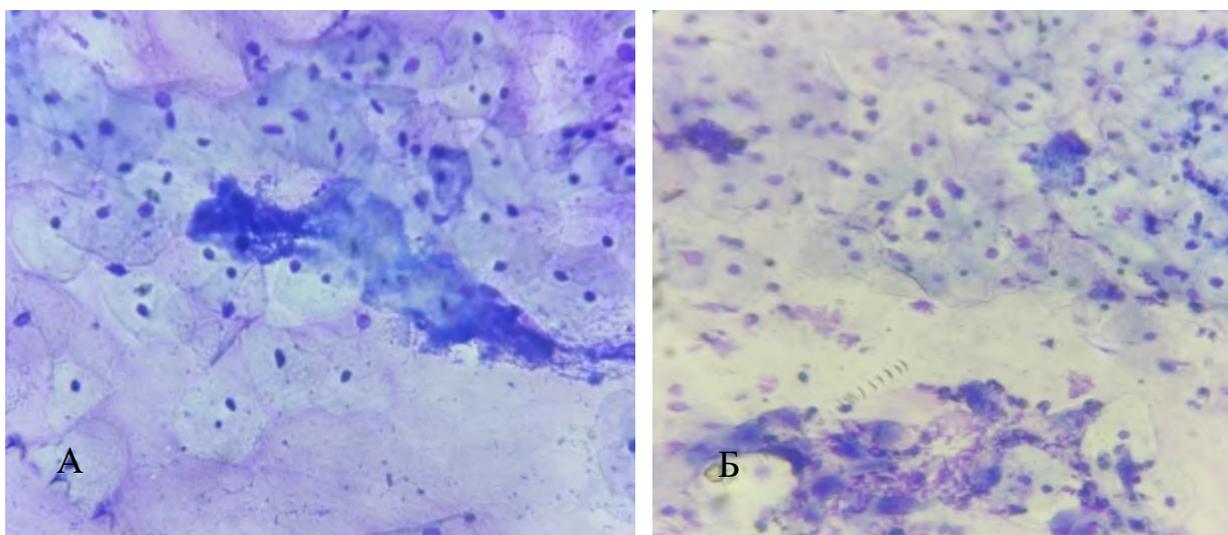


Рис. 3.2.2. Цитограмма. Неовагина. 1 год после операции. В мазке обнаруживаются клетки поверхностного и промежуточного типа МПЭ (А) и умеренная лимфоцитарная инфильтрация (Б). Окраска по Паппенгейму, Х40.

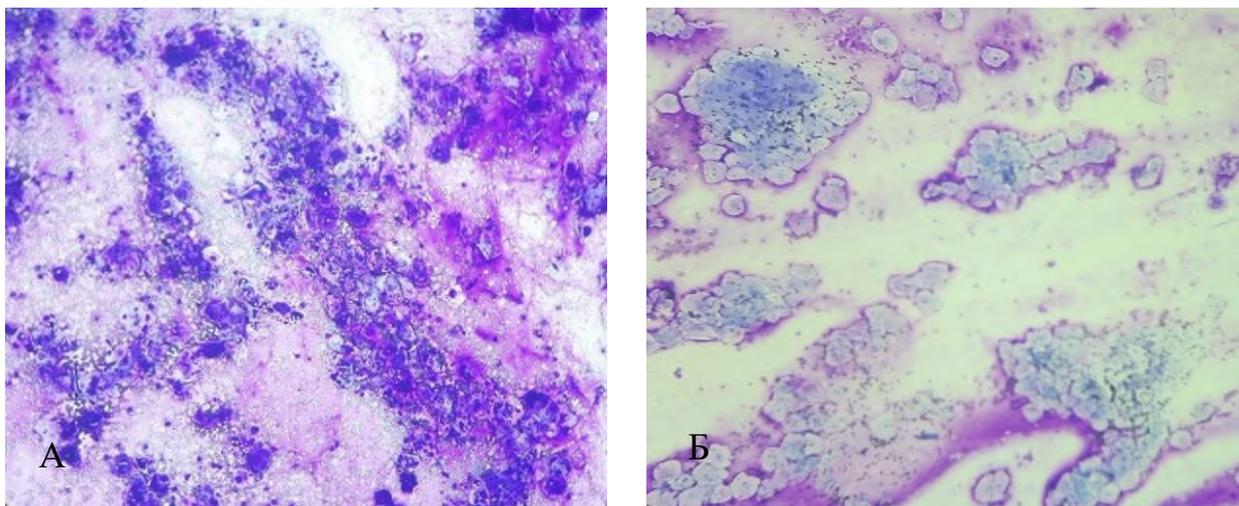


Рис.3.2.3. Цитограмма. Неовагина. 1 год после операции.
Дистрофические изменения в клетках поверхностного типа (А).
Дегенеративные изменения клеток поверхностного слоя (Б). Окраска по
Паппенгейму, Х40.

При этом в сроки наблюдения 1–3 и 4–10 лет после операции по созданию неовагина в мазках со слизистой оболочки неовагина у пациенток 2-й и 3-й групп наблюдалось значительное количество промежуточных и парабазальных клеток. Все клетки были хорошо сохранились, с увеличенными, одинакового размера и слегка окрашенными ядрами. Пролиферация и накопление промежуточных и парабазальных клеток свидетельствуют о выраженном дефиците эстрогенов в организме (рис. 3.2.4). Эти изменения наблюдались также у женщин с атлазией матки и придатков.

У женщин с неовагиной, находившихся под наблюдением 10 и более лет, характеристики мазка напоминали типичные для климактерического типа. В вагинальных мазках преобладали парабазальные клетки с равномерно увеличенными ядрами и дистрофическими изменениями. В ряде случаев выявляли кариорексис и выраженную эозинофилию цитоплазмы (рис. 3.2.5).

Так, при цитологическом исследовании мазков женщин с неовагиной через год после операции выявлены дистрофически измененные поверхностные клетки, а также скопления неизмененных цилиндрических неовагинальных клеток. В течение 1–3 лет и 4–10 лет после операции отмечались значительные изменения: скопления промежуточных и

парабазальных клеток с увеличенными, слегка окрашенными ядрами. Эти изменения были особенно выражены у женщин с аплазией матки и придатков. Наличие характерных для климактерического типа мазков, состоящих преимущественно из парабазальных клеток с признаками дистрофии, подтверждает недостаточную гормональную стимуляцию и значительные изменения клеточного состава слизистой оболочки неовагина.

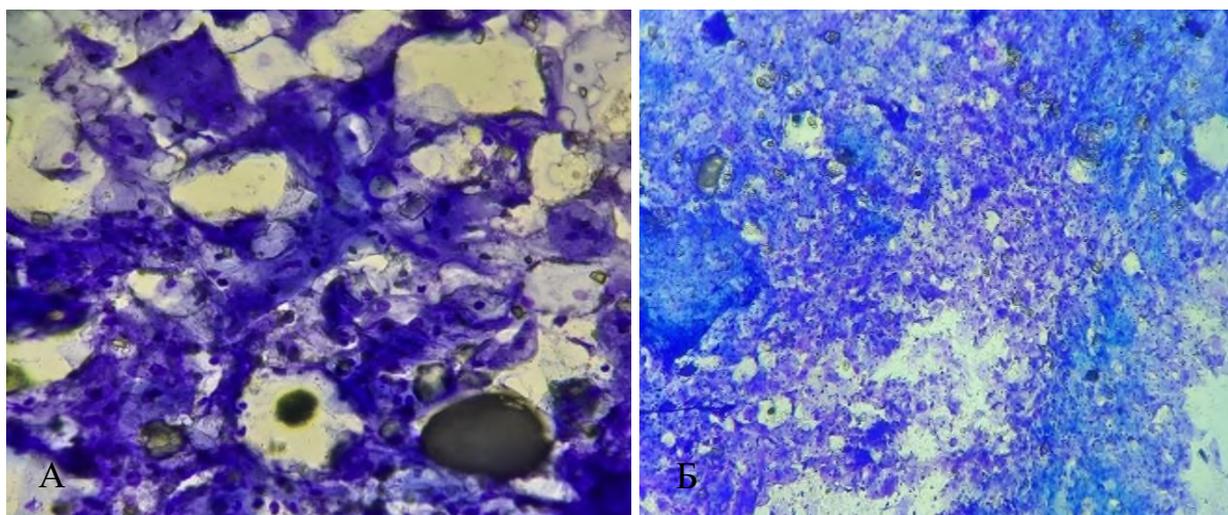


Рис. 3.2.4 Цитограмма. неовагина. 4 года после операции. Клетки МПЭ поверхностного, промежуточного и парабазального типа. Разрушенные клетки парабазального слоя в виде «голых» ядер (А.) Инфильтрация лимфоцитами неовагины (Б). Окраска по Романовскому-Гимзе, Х20.

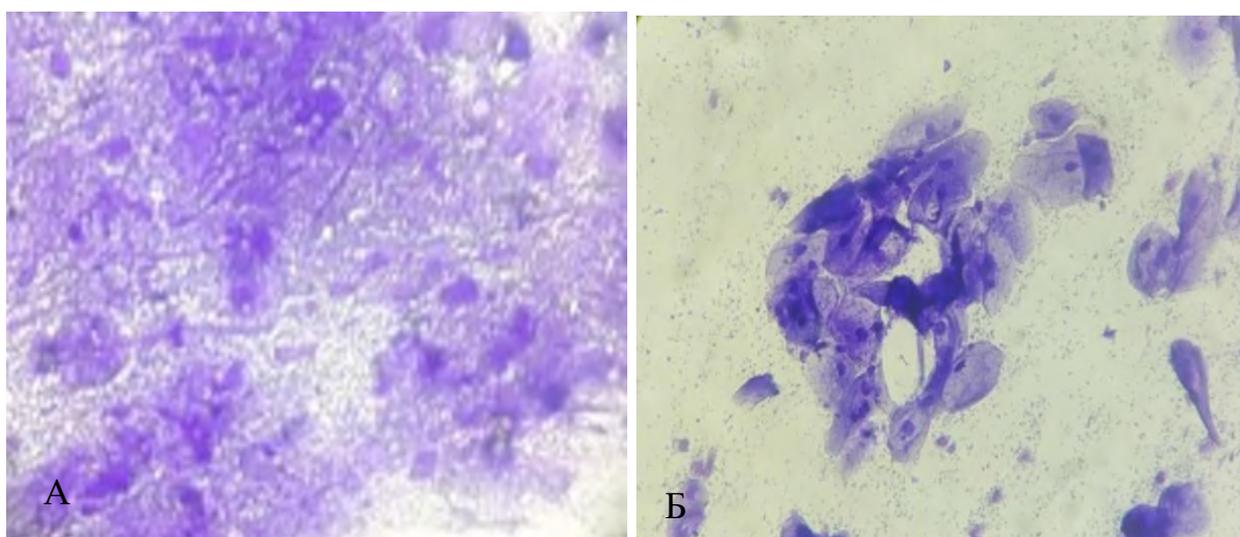


Рис. 3.2.5 Цитограмма. Неовагина. 6 лет после операции. Деструкция клеток промежуточного типа (А). Поверхностные клетки МПЭ полигональной, веретеновидной формы, с кариорексисом и кариопикнозом ядер (Б). Окраска по Паппенгейму, Х40.

Кроме того, в наших группах наблюдения входили пациентки с нарушением формирования пола (Женский и мужской ложный гермафродитизм). У пациенток с нарушением формирования пола (женский и мужской ложный гермафродитизм) были обнаружены специфические изменения в цитологических мазках. Основной состав клеток представлен клетками базального и промежуточного слоя эпителия. Наличие клеток с признаками атипии указывает на возможные патологические изменения и требует дальнейшего наблюдения и анализа. Эти данные подчеркивают необходимость индивидуального подхода к диагностике и лечению пациенток с подобными нарушениями формирования пола. У этих пациентов отсутствует функция яичников они частично компенсируются гормонами надпочечников, усиливающим выделением андрогена. Андроген действует на эпителий влагалища и вызывает изменения эпителиоцитов, в основном увеличением поверхностного слоя и промежуточного типа. Непольноценная дифференцировка клеток МПЭ связана с недостаточной выработкой гормона эстрогена. Вследствие этого наблюдается исчезновение поверхностного – функционального слоя слизистой оболочки влагалища. Атрофические изменения – истончения СО неовагины в основном представляется клетками глубоких слоев эпителия. В работах Полонской Н.Ю (2016) отмечались схожие изменения в мазках у пациенток с эстрогенной недостаточностью. В наших наблюдениях в группе больных, у которых отсутствовали яичники картина мазка была схожей. Такие изменения в их мазках доказывало о полном отсутствии эстрогенов и атрофии СО АВ.

Итак, эстрогенная недостаточность у пациенток с нарушением формирования пола приводит к невозможности полного вызревания эпителия влагалища, что проявляется в истончении СО и преобладании клеток глубоких слоев в мазках.

Эти изменения свидетельствуют о полном отсутствии эстрогенов и атрофии СО влагалища, которые в дальнейшем могут способствовать развитию пролапса неовагины, подтверждая необходимость тщательного

гормонального контроля и индивидуального подхода в лечении данной группы пациенток.

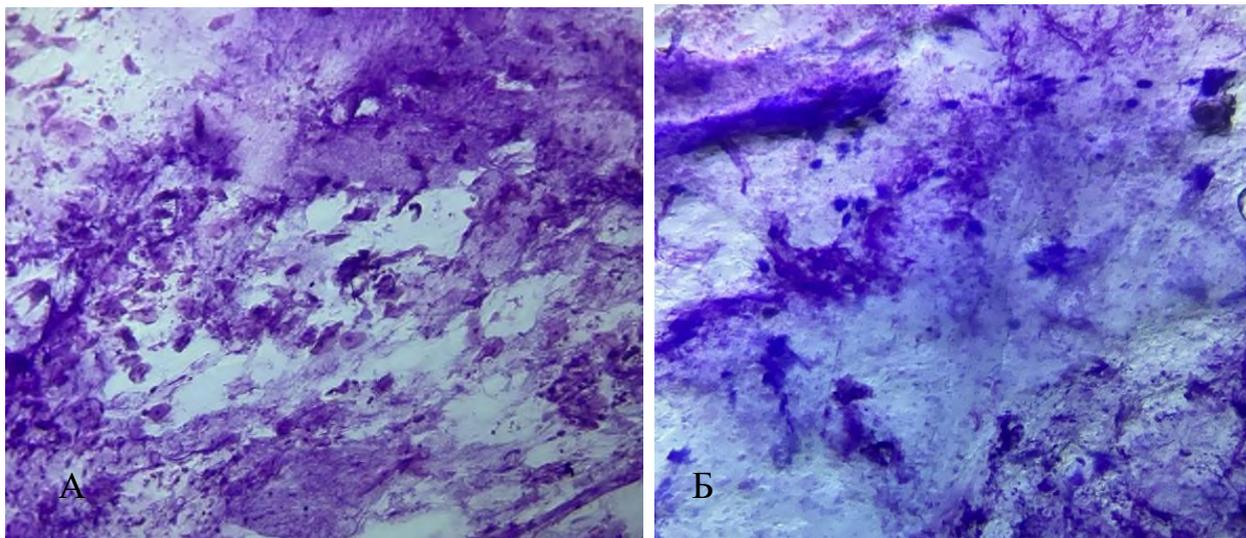


Рис. 3.2.6 Цитограмма. Неовагина пациентки в группе наблюдения 10 лет после операции. В мазке единичные клетки МПЭ поверхностного, промежуточного типа. Поверхностные клетки, с кариорексисом и кариопикнозом ядер (А). В мазке единичные клетки плоского эпителия поверхностного, промежуточного типа. Атрофический тип мазка (Б). Окраска по Паппенгейму, X40.

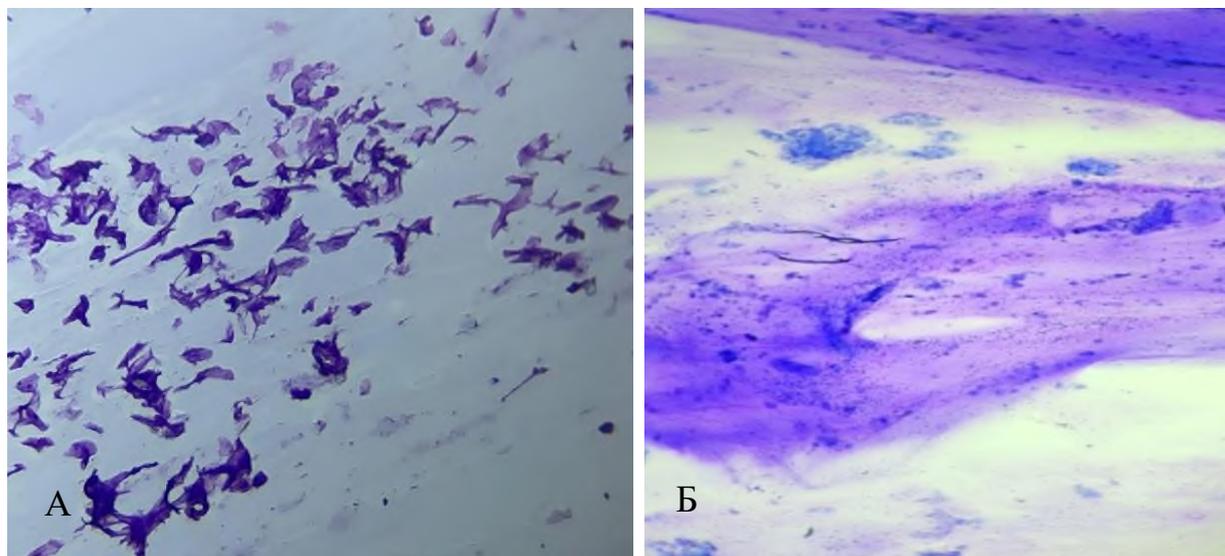


Рис. 3.2.7 Цитограмма. Неовагина пациентки в группе наблюдения 10 лет после операции. Поверхностные и промежуточные клетки сморщенные, пикнотичные, с кариорексисом и кариопикнозом ядер (А). Единичные поверхностные клетки со сморщенными ядрами (Б). Атрофический тип мазка. Окраска по Паппенгейму, X40.

Морфометрические исследования проводились во всех группах. Для морфометрического анализа использовали мазки слизистой оболочки влагалища здоровых женщин и слизистой оболочки неовагина пациенток. Линейные размеры поверхностных, промежуточных и базальных клеток, а также их ядер измеряли в двух взаимно перпендикулярных направлениях с использованием программы обработки и анализа изображений с микроскопом-сканером NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/HAMAMATSU PHOTONICS/431-3196JAPAN) и программного обеспечения NDP.VIEW2.0 и QuPath.0.4.0.

Расчеты проводились по формуле эллипсоида: $V = 1/6 \pi a^2 b$, где a — меньший диаметр, b — большой диаметр измеряемого объекта. На основании рассчитанных объемов определяли ядерно-цитоплазматическое соотношение (ЯЦС) по формуле, предложенной Хесиным Ю.Е. (1967):

$$\text{ЯЦС} = V_{\text{ядро}} / (V_{\text{клетка}} - V_{\text{ядро}}).$$

Нами было проведено цитоморфометрические исследование в мазках слизистой оболочки неовагины. Подсчитывали ядерно-цитоплазматическое соотношение (ЯЦС) поверхностных, промежуточных и базальных клеток неовагины, а также количество нейтрофильных лейкоцитов, лимфоцитов и эпителиоцитов, после чего вычисляли нейтрофильно-эпителиальный индекс (НЭИ) и лимфоцитарно-эпителиальный индекс (ЛЭИ). За исходный показатель принимали данные цитограмм.

В таблице №3.2.1. представлены динамические изменения ядерно-цитоплазматического соотношения (ЯЦС) в клетках плоского неороговевающего эпителия неовагины в сравнении с контрольной группой на протяжении трёх периодов: до 1 года, до 3 лет и до 10 лет после операции.

Таблица №3.2.1. Динамические изменения ядерно-цитоплазматического соотношения в мазках-отпечатках слизистой оболочки неовагины (мкм)

Период наблюдения	Виды клеток МПЭ	ЯЦС клеток в группе контроля (n=18)	ЯЦС клеток СО неовагины у женщин группы наблюдения (n=56)
До 1 года	Поверхностные клетки	50:5 мкм (1:10)	33:5 мкм (1:6)
	Промежуточные клетки	30:6 мкм (1:5)	24:6 мкм (1:4)
	Базальные клетки	15:5 мкм (1:3)	25:5 мкм (1:5)
1-3 лет	Поверхностные клетки	50:5 мкм (1:10)	47:7 мкм (1:6)
	Промежуточные клетки	30:6 мкм (1:5)	56:6 мкм (1:9)
	Базальные клетки	15:5 мкм (1:3)	48:6 мкм (1:8)
4- 10 лет	Поверхностные клетки	50:5 мкм (1:10)	74:7 мкм (1:10)
	Промежуточные клетки	30:6 мкм (1:5)	67:8 мкм (1:8)
	Базальные клетки	15:5 мкм (1:3)	56:9 мкм (1:6)

ЯЦС поверхностных клеток СО, которая покрыта МПЭ у женщин в группе контроля составляет 1:10 (50:5 мкм). У женщин с неовагиной на 1 году наблюдения составляет 1:6 (33:5 мкм), на 3 год наблюдения 1:6 (47:7 мкм) и на 10 год наблюдения постепенно увеличивается до 1:10 (74:7 мкм).

В промежуточных клетках МПЭ у женщин с неовагиной, также наблюдается изменения в ЯЦС. Эти показатели указывают на постепенное увеличение их. Если на 1 год они составили 1:4 (24:6 мкм), на 3 год 1:9 (56:6 мкм), то на 10 год после создания неовагины показатели заметно увеличились на 1:8 (67:8 мкм). В то же время показатели ЯЦС в группе контроля составляют 1:5 (30:6 мкм).

ЯЦС базальных клеток МПЭ СО неовагины кардинально меняют свои показатели от 1 года наблюдения 1:5 (25:5 мкм), на 1-3 года 1:8 (48:6 мкм) и через 4-10 лет 1:6 (56:9 мкм). Тогда как в контрольной группе ЯЦС составляет 1:3 (15:5 мкм).

Таким образом, ЯЦС поверхностных клеток на протяжении всего периода, в группах сравнения с неовагиной наблюдаются колебания от 1:6 до 1:10. ЯЦС промежуточных клеток в неовагине меняется от 1:4 до 1:9. ЯЦС базальных клеток в неовагине изменяется от 1:5 до 1:8. Эти данные демонстрируют изменения ЯЦС в различных типах клеток слизистой оболочки неовагины по сравнению с контролем.

Итак, данные показывают, что у женщин с неовагиной отмечаются значительные изменения ЯЦС в различных типах клеток МПЭ и МРЭ СО по сравнению с группой контроля. Стабильность ЯЦС в контрольной группе контрастирует с изменчивостью показателей в группе женщин с неовагиной, что может свидетельствовать о более выраженных адаптационных и регенеративных процессах в слизистой оболочке неовагины.

Результаты наших наблюдений показало, что у пациенток с пролапсом АВ после операции по созданию неовагины после 1 года в мазках АВ обнаружили цилиндрические эпителиоциты, парабазальные и базальные клетки. У них отмечались явные воспалительно-клеточные инфильтраты. Инфильтраты в основном состоялись из лимфоцитов, нейтрофилов и фибробластов.

Кроме того, в мазках пациенток с пролапсом АВ после операции по созданию неовагины после 1-3 года, обнаруживались, в основном,

поверхностные клетки в состоянии дистрофии и клетки цилиндрического эпителия. Базальные клетки подвергались гиперплазии и гиперхромии. Отдельно находились парабазальные клетки.

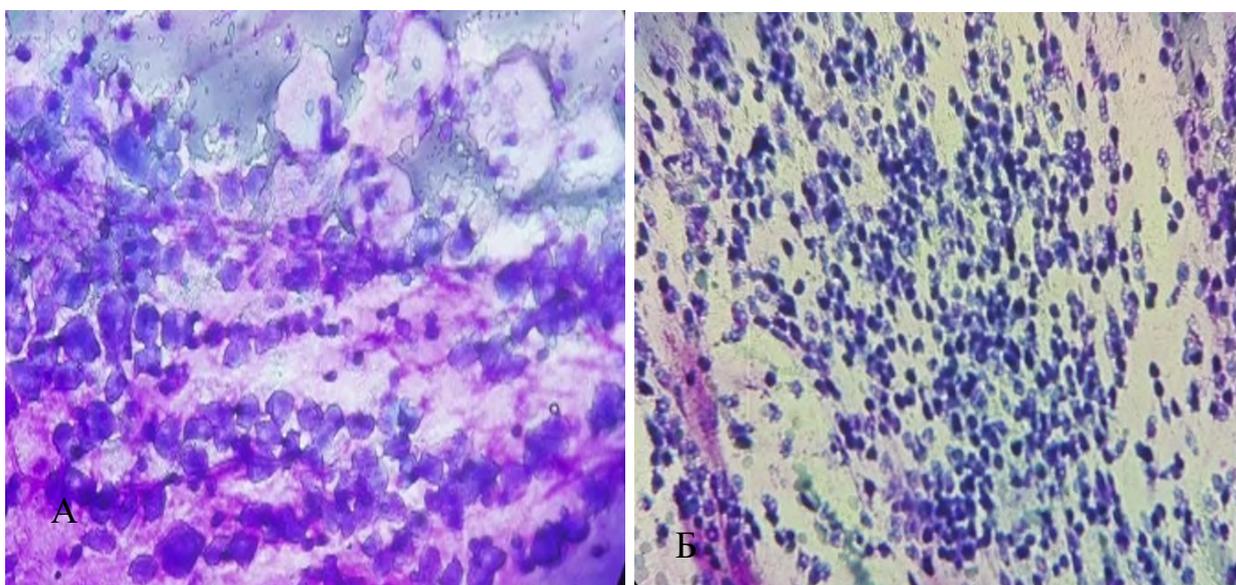


Рис. 3.2.8 Цитограмма. Неовагина пациентки в группе наблюдения 1 год после операции. Дегенеративные изменения клетки цилиндрического эпителия в слизи. Единичные поверхностные клетки с кариорексисом и кариопикнозом ядер (А). Выраженная лимфоцитарная инфильтрация слизистой оболочки неовагины (Б). Окраска по Паппенгейму, Х40.

Среди клеток эпителия в мазках преобладали клетки лимфоцитарного ряда чем нейтрофильные лейкоциты и фибробласты. В мазках пациенток с пролапсом АВ после операции по созданию неовагины до 10 лет, обычно обнаруживались клетки промежуточного эпителия, появлялись отдельные клетки парабазального слоя и базального слоя в состоянии гиперплазии и дисплазии. В них ядра гиперхромные, в некоторых эпителиоцитах с удвоенными ядрами. В мазках пациенток в 3 - группы наблюдения преобладали также лимфоциты, чем нейтрофильные лейкоциты и фибробласты.

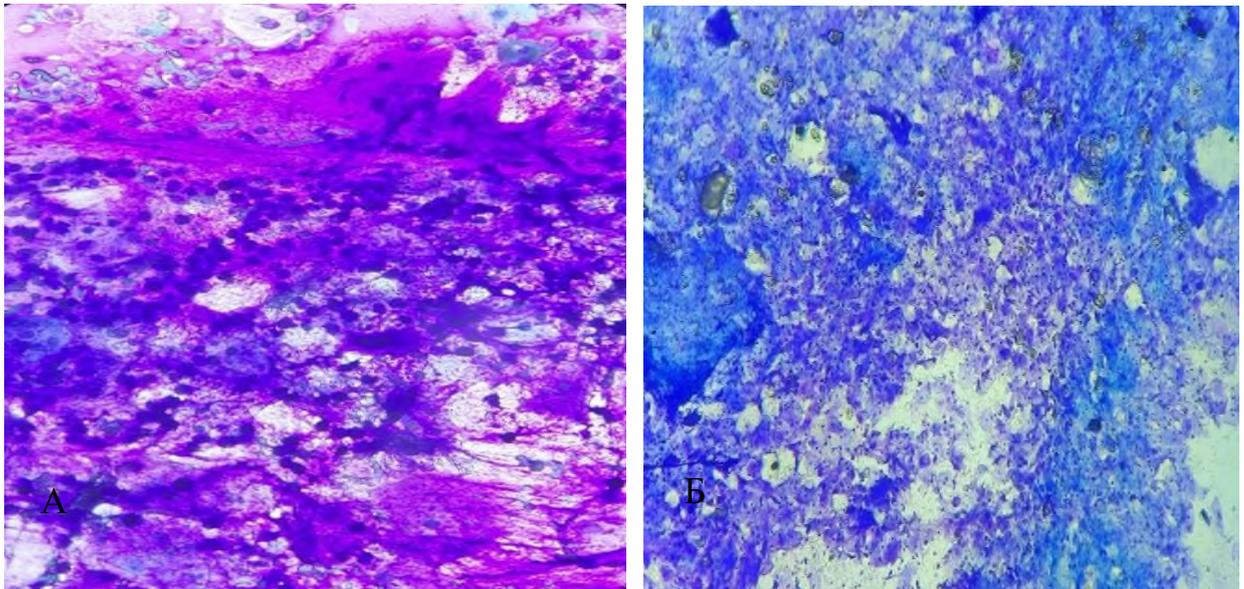


Рис. 3.2.9 Цитограмма. Неовагина пациентки в группе наблюдения 3 года после операции. В мазке выраженная лимфоцитарная инфильтрация, поверхностные и промежуточные клетки в состоянии дистрофии (А) и гиперкератоза (Б). Окраска по Романовскому-Гимзе, Х40.

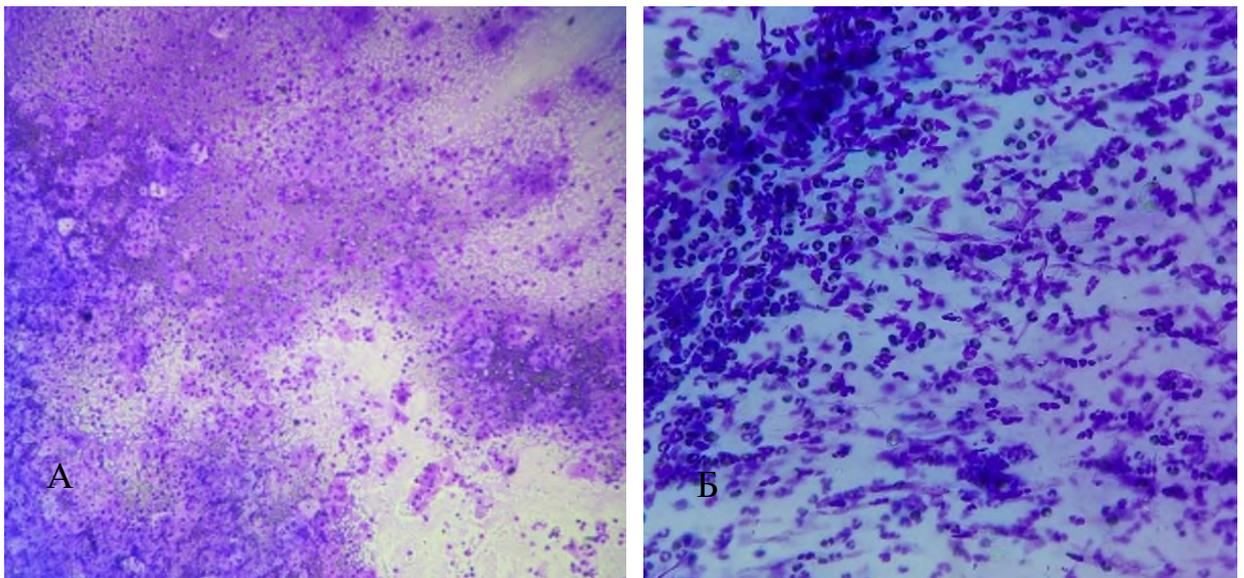


Рис. 3.2.10 Цитограмма. Неовагина пациентки в группе наблюдения 8 лет после операции. Единичные поверхностные клетки с дегенеративными изменениями (А). Реакция стромы (нейтрофилы и многоядерные гистиоциты) (Б). Окраска по Паппенгейму, Х40.

И так, у пациенток с пролапсом АВ после операции по созданию неовагины наблюдаются значительные изменения клеточного состава в мазках. В течение 1 года преобладают воспалительные инфильтраты, через 1-3 лет увеличивается количество дистрофических и гиперпластических клеток,

а к 4-10 годам появляются признаки дисплазии. На протяжении всего периода наблюдения преобладают лимфоциты, указывая на хронический воспалительный процесс. Эти данные подчеркивают необходимость длительного наблюдения и корректировки лечения для предотвращения осложнений и поддержания здоровья СО неовагины.

При исследовании отмечались динамические изменения количественных показателей воспалительно-клеточной инфильтрации к соотношению эпителиоцитам в мазках-отпечатках СО неовагины. Можно видеть, что имеются различия количественных показателей нейтрофилов, лимфоцитов и эпителиоцитов по сравнению с контрольной группой (см. таблицу 3.2.2). Данные таблицы представляют количество нейтрофилов (КН) и КН в контрольной группе (n=18) в зависимости от возрастного периода. В мазках пациенток в 1 группе наблюдения среднее КН составляет $94,70 \pm 0,76\%$ ($p \leq 0,01$), при этом доля КН в контрольной группе составило $15,45 \pm 0,32\%$. Во 2 группе наблюдения отмечалось снижение до $87,65 \pm 0,38\%$ КН. В 3 группе наблюдения КН вновь уменьшается до $68,45 \pm 3,43\%$ ($p \leq 0,05$) по сравнению с двумя предыдущими группами, но по сравнению с контрольной группой ($15,65 \pm 0,32\%$). Может быть эти данные связаны с особенностями иммунной системы в разные периоды развития.

У женщин с неовагиной до 1 года после создания неовагины среднее количество лимфоцитов (КЛ) достигает до $95,45 \pm 0,32\%$ ($p \leq 0,01$), при этом в контрольной группе они составляют $16,05 \pm 0,64\%$

В возрасте 1- 3 лет наблюдается небольшое снижение КЛ до $90,55 \pm 1,08\%$ по сравнению с предыдущей группой. Также продолжает снижаться в 3 группе наблюдения, достигая $85,50 \pm 0,32\%$ ($p \leq 0,1$).

Тенденция к снижению процентного содержания лимфоцитов у женщин с неовагиной может быть связано с особенностями иммунного ответа или адаптационными процессами организма.

Количество эпителиоцитов в группе контроля постепенно достоверно возросло с возрастом женщин и периодом наблюдения, у них наблюдается

увеличение с 67,80% до 85,48% через 10 лет. Тогда как у женщин с неовагиной количество эпителиоцитов (КЭ) снижено на 1 год наблюдения и постепенно увеличивается на 1-3 лет и 4-10 годы с $34,52 \pm 1,50$ ($p \leq 0,01$) до $54,73 \pm 1,70$ ($p \leq 0,1$). По сравнению с контрольными группами они достоверно снижены, по сравнению между периодами после операции количественные показатели эпителиоцитов увеличиваются. Данная цитологическая картина соответствует дегенеративно-воспалительному периоду послеоперационного процесса.

Таблица 3.2.2. Динамические изменения количественных показателей нейтрофильных лейкоцитов, лимфоцитов и эпителиоцитов (%) в мазках-отпечатках слизистой оболочки неовагины

Период наблюдения	Количество нейтрофилов в группе контроля (n=18) (%)	Количество нейтрофильных лейкоцитов, (%)
До 1 года	$15,45 \pm 0,32$	$94,70 \pm 0,76^*$
1- 3 лет	$17,55 \pm 1,08$	$87,65 \pm 0,38$
4 - 10 лет	$15,65 \pm 0,32$	$68,45 \pm 3,43$
Период наблюдения	Количество лимфоцитов в группе контроля (n=18) (%)	Количество лимфоцитов у женщин с неовагиной, (%)
До 1 года	$16,05 \pm 0,64$	$95,45 \pm 0,32^*$
1- 3 лет	$15,95 \pm 1,51$	$90,55 \pm 1,08$
4 - 10 лет	$15,97 \pm 1,51$	$85,50 \pm 0,32^{**}$
Период наблюдения	Количество эпителиоцитов в группе контроля (n=18) (%)	Количество эпителиоцитов, (%)
До 1 года	$67,80 \pm 0,42$	$34,52 \pm 1,50^*$
1- 3 лет	$73,65 \pm 1,06$	$46,67 \pm 1,30$
4 - 10 лет	$85,48 \pm 0,62$	$54,73 \pm 1,70^{**}$

Примечание: $p \leq 0,05$ $p \leq 0,01^$, $p \leq 0,1^{**}$*

§3.3. Результаты гистологического исследования

Морфологическое исследование проводилось 146 пациенткам с пролапсом разной степени и вида неовагины. Сроки исследования у больных были выбраны в соответствии с периодом операции.

Для гистологического исследования все пациентки были подразделены на 3 группы:

В 1 – группу вошли пациентки с пролапсом неовагины до 1 года после операции (25).

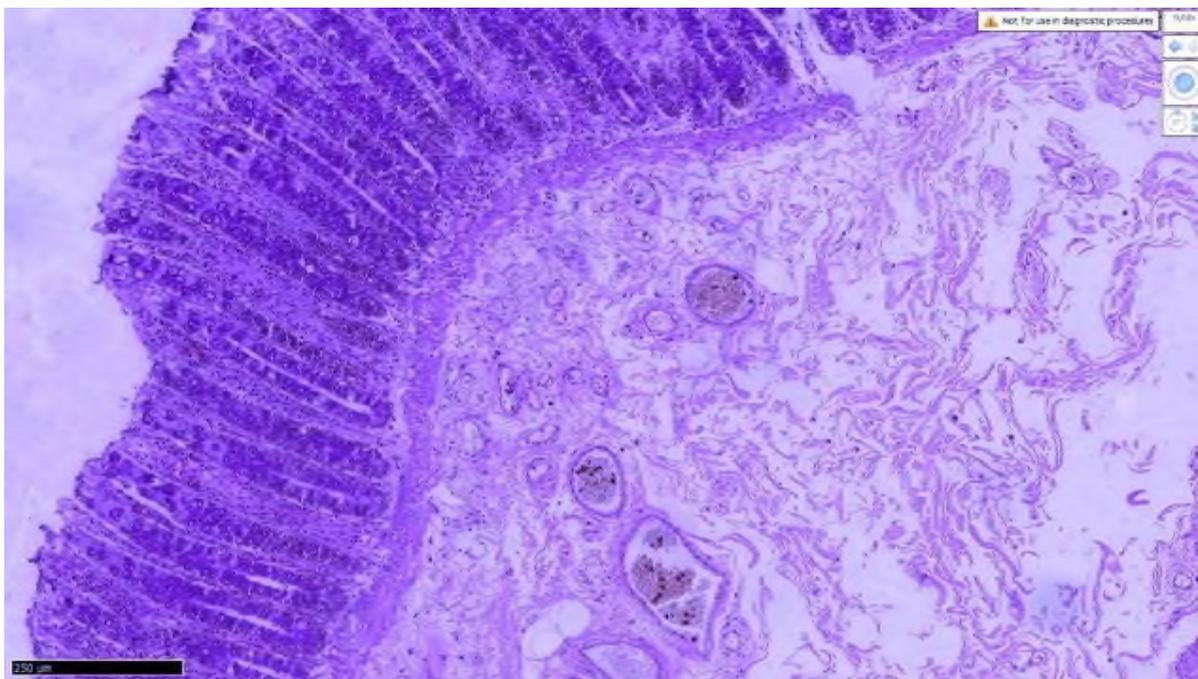
Во 2 – группу вошли пациентки с пролапсом неовагины с 1 до 3 лет после создания неовагины (70).

В 3- группу были внесены пациентки с пролапсом неовагины в периоды с 4 по 10 лет после операции (51). Контролем служили кусочки тканей сигмовидной кишки – операционный материал (18)

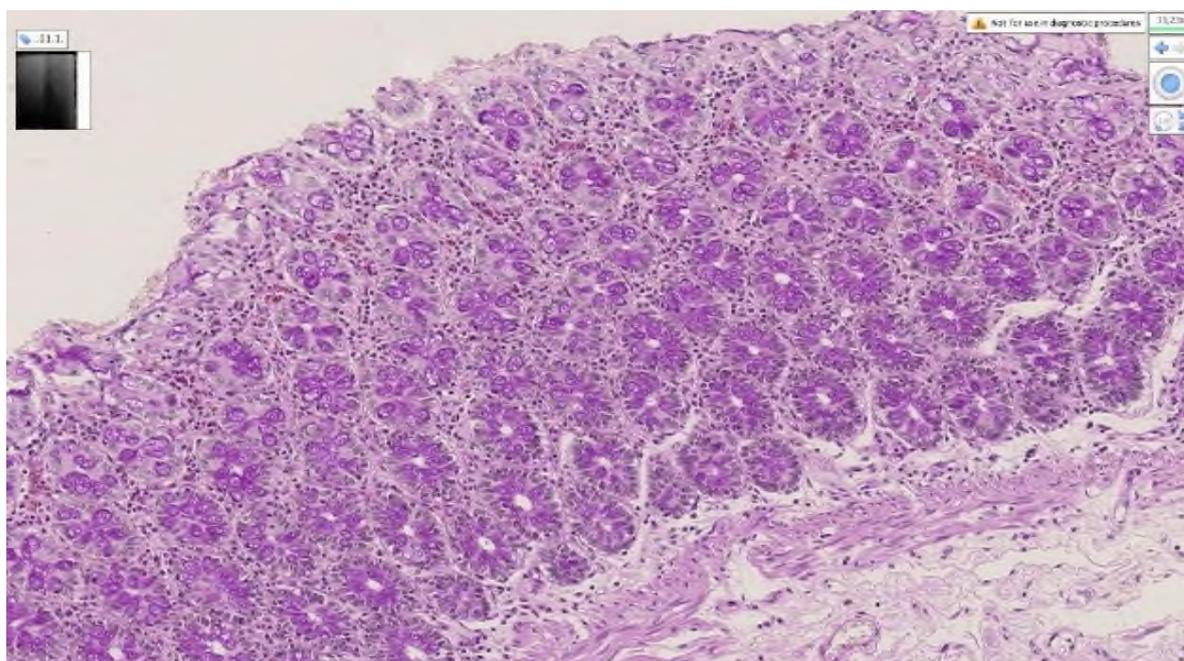
Макроскопически слизистая оболочка неовагины была светло-розового цвета, отмечались очаговые кровоизлияния, плотно-эластичной консистенции. В полости обнаруживалась серозная и гнойная жидкость. При гинекологическом осмотре пациенток с неовагиной проведенная через 1, 3 и 10 лет после операции выявлена гомогенная СО, нежно-розовым цветом и гладкой поверхностью по всей длине вагинального канала. При проведении пробы Шиллера показала, что эпителий неовагины почти полностью йодположительная на протяжении всей длины влагалища, с ограниченным содержанием йода. Также отмечались леопардовые пятно характеризующиеся отрицательные области, которые постепенно уменьшались в размерах в последующих наблюдениях (рис. 3.3.1). Неовагина была полностью покрыта полным йодположительным эпителием у всех женщин через 1 год после операции. В биопсийном материале, взятом через 1- 1,5 года после операции выявлена слизистая влагалища, характеризующаяся нормальной толщины и дифференциации.

Микроскопически на 1 год наблюдения в большинстве случаев СО состоит из МПЭ. В ней находятся очаги МРЭ. Изменения СО проявляются в

виде однослойного призматического эпителия на 1-м году наблюдения (рис.3.3.2). Большая ее часть состоит из столбчатых и бокаловидных клеток (БК), в которых обнаруживаются процессы некроза и гидропической дистрофии. Установлено, что в первые месяцы активности кишечного эпителия реактивные изменения происходят на всех уровнях его структурного строения. Особенно это проявляется в системе «крипта», где наблюдаются структурные изменения клеточного состава эпителия слизистой оболочки неовагина по сравнению с контрольной группой. Через шесть-двенадцать месяцев после операции в слизистой оболочке неовагина (сформированной из сигмовидной кишки) выявляются вихревые образования разного размера, длина которых в среднем составляет $416 \pm 21,05$ мкм, тогда как нормальная величина для сигмовидной кишки составляет около $366,27 \pm 43,21$ мкм (Деев Р.В., 2008). Крипты, расположенные плотными рядами, отличаются по размеру, форме и структуре. Средние значения их высоты незначительно варьируются и не имеют статистической значимости. У большинства крипт отмечаются нестандартные формы с разнообразными складками и локальным истончением стенок (рис.3.3.3). Несмотря на это, структура крипт в основном стабильна и практически не отличается от слизистой оболочки в норме. Эти изменения сохраняются на протяжении 6–12 месяцев.



**Рис. 3.3.1. Стенка сигмовидной кишки. Контроль. Окраска ГЭ.
УвелX200.**



**Рис. 3.3.2. Стенка сигмовидной кишки. Контроль. Реакция ШИК.
УвелX200.**

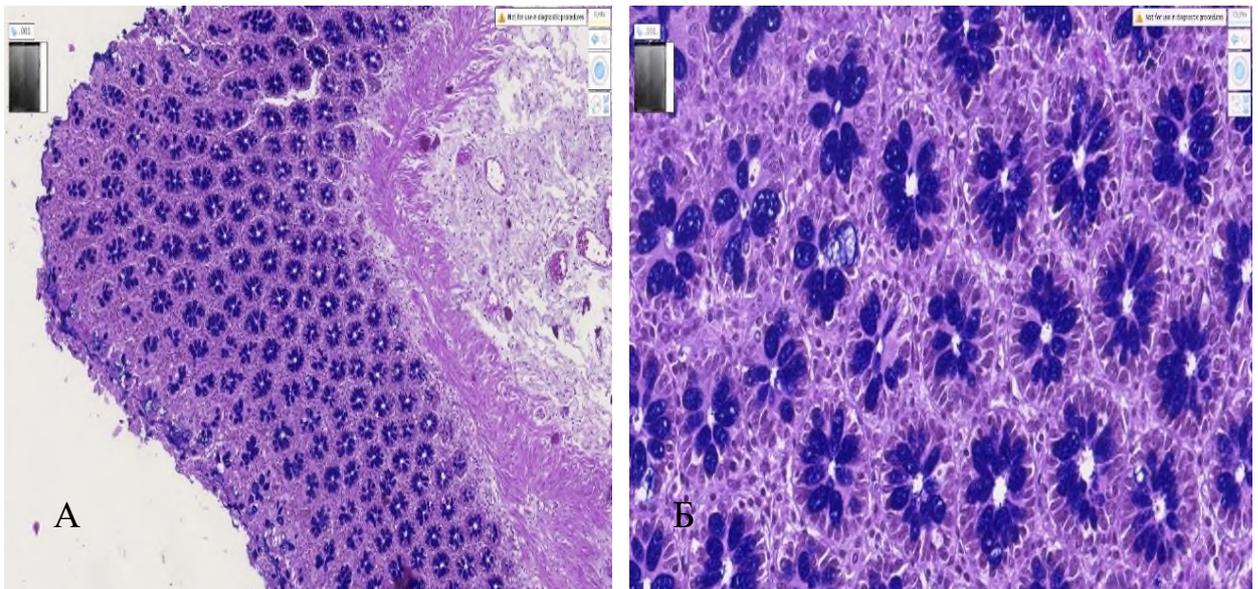


Рис. 3.3.3. Стенка сигмовидной кишки. Контроль. Реакция Шифф. Увел.Х100. (А). То же самое. Увел.Х400. (Б).

В СО крипты расположены изолировано друг от друга, у них отмечается фиброзные структуры с инфильтрацией лимфоцитами, сегментоядерными нейтрофилоцитами и эозинофилами. Кроме того, в оставшихся криптах наблюдаются атипичная форма и отростки, напоминающие клубки. Гистохимические реакции показали, что на уровне клеточной дифференцировки наблюдается значительная гиперплазия клеток, продуцирующих слизь, среди которых преобладают БК. БК гипертрофированы, отмечается их гиперсекреция. В нормальных условиях сигмовидной кишки БК составляют не более 12% всех эпителиальных клеток, располагаясь преимущественно в верхней трети крипт. Однако через 6 месяцев после реконструктивного вмешательства их доля резко возрастает до 32,5%, причем в ворсинках около половины клеток с размытыми гиперхромными ядрами являются мукоцитами. У пациенток в этот период отмечается характерные жалобы на повышение слизеобразования (рис.3.3.4., 3.3.5). Со временем соотношение бокаловидных мукоцитов изменялось незначительно, оставаясь на уровне 18–30%, что вдвое превышает норму для сигмовидной кишки. Эти клетки глубоко располагаются в криптах, иногда образуя группы по 6–7 клеток. Подавляющее большинство крипт находятся в состоянии

некроза. В поверхностных клетках эпителия, покрывающие СО, образуется гиперкератоз, а также нарушается выработка гликогена (рис.3.3.7., 3.3.8). В собственной пластинке МРЭ вместе со скоплениями лимфоцитов, фиброцитов и фибробластов находятся небольшие очаги кровоизлияния. Коллагеновые волокна соединительной ткани собственной пластинки фуксинофильны (рис.3.3.6).

В мышечной пластинке СО обнаруживаются отек мышечных волокон и пикринофилия их. В мелких кровеносных сосудах наблюдаются гемостазы. Отмечаются лимфоидные инфильтрации в зонах паракератоза и гиперкератоза, при этом воспалительные клетки присутствуют почти всегда, в некоторых случаях достигая поверхностного слоя эпителия.

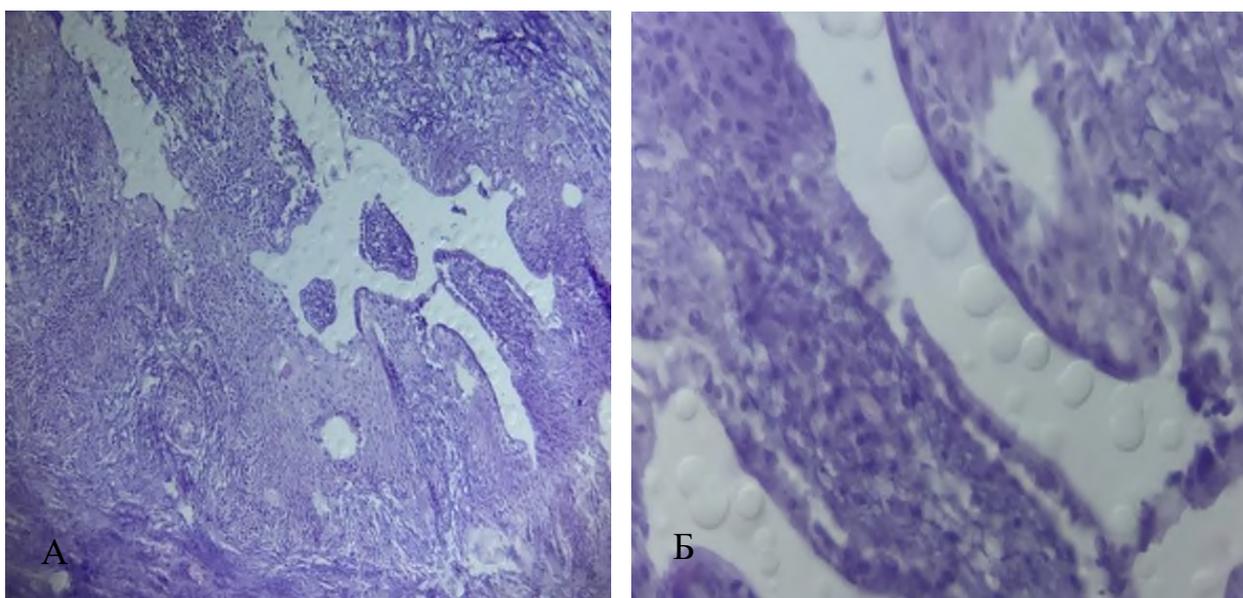


Рис. 3.3.4. Артифициальное влагалище. 1 год наблюдения. Уплотнение и метаплазия МРЭ в МПЭ. Окраска ГЭ. Увел.Х100. (А). То же самое. Увел.Х400. (Б).

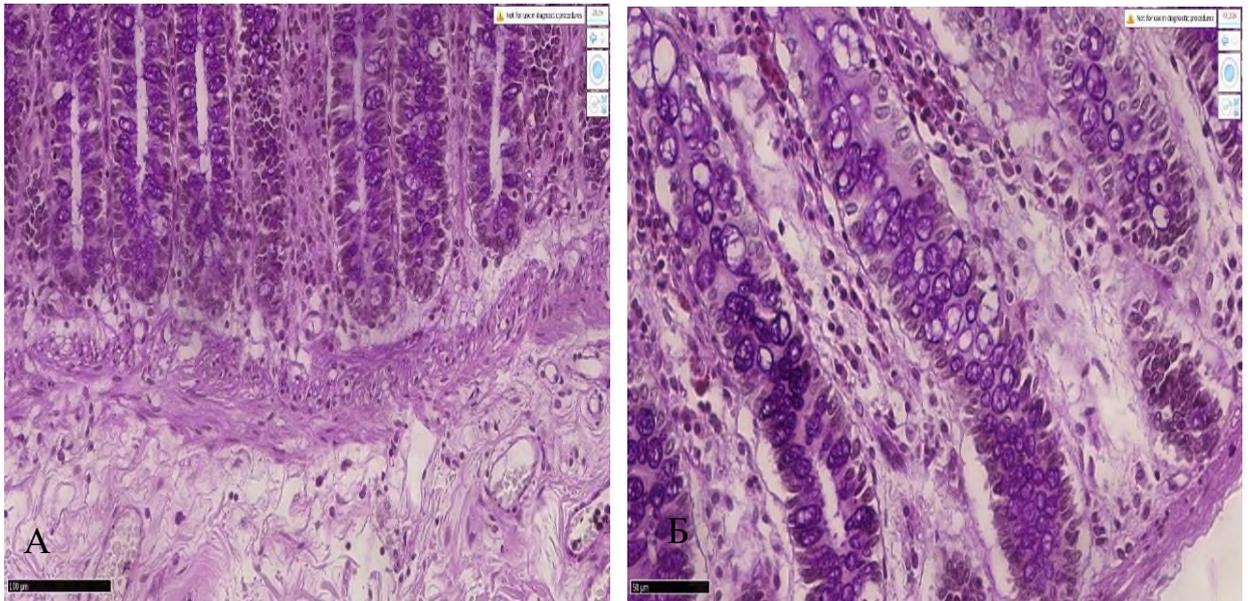


Рис. 3.3.5. Артифициальное влагалище. 1 год наблюдения. Лимфоцитарные скопления между криптами. Выраженный отек собственной пластинки однослойного призматического эпителия. Окраска ГЭ. Увел.Х200. (А). То же самое. Увел.Х400. (Б).

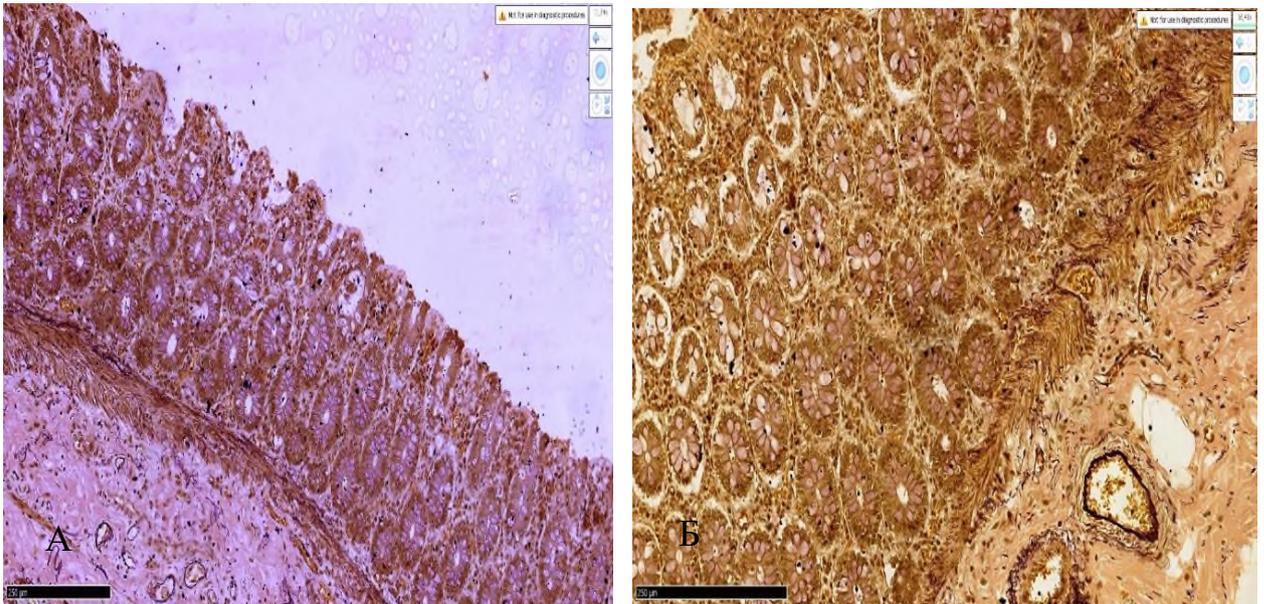


Рис. 3.3.6. Неовагина. 1 год наблюдения. Пикринофилия мышечных волокон мышечной пластинки. Окраска по ВГ. Увел.Х200. (А). То же самое. Увел.Х400. (Б).

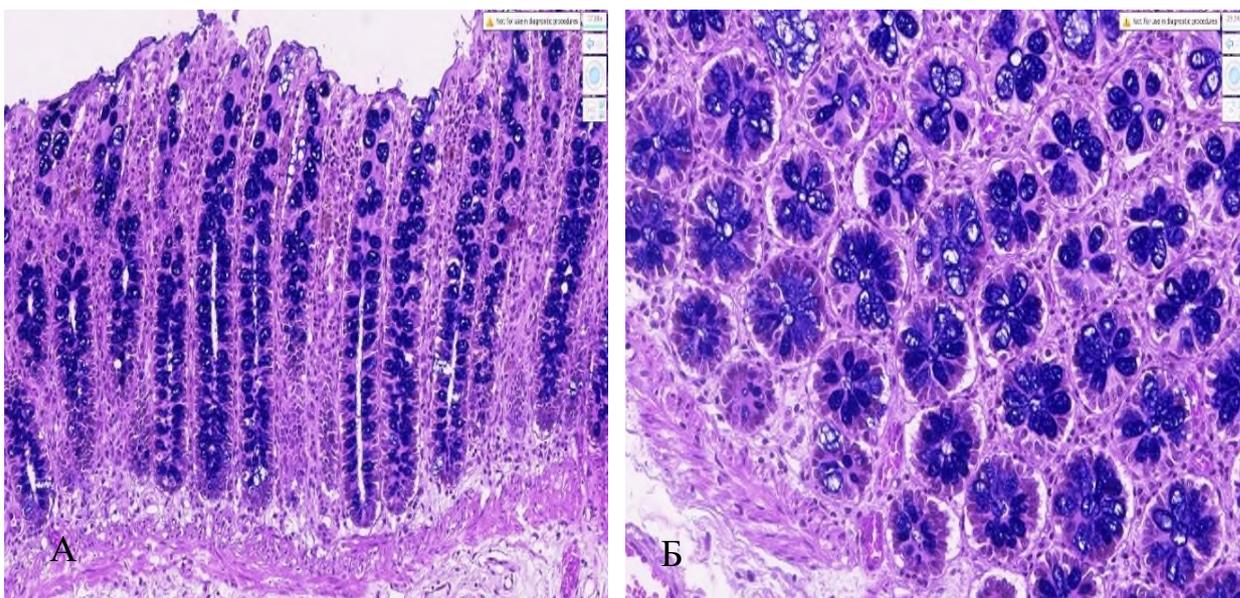


Рис. 3.3.7. Неовагина. 1 год наблюдения. Пикринофилия мышечных волокон мышечной пластинки. Реакция Шифф. Увел.Х200. (А). То же самое. Увел.Х400. (Б).

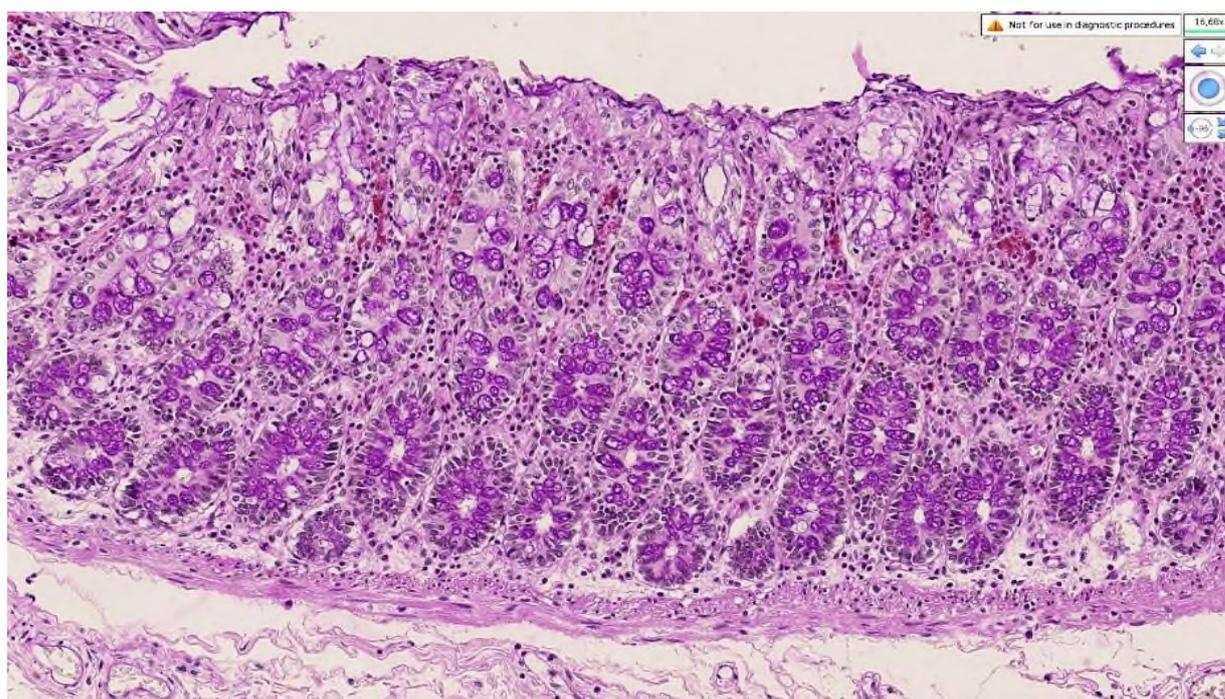


Рис. 3.3.8. Неовагина. 1 год наблюдения. На поверхности слизистой оболочки находятся глыбки гликогена (красного цвета). Реакция Шик. Увел.Х200.

На 2-м году в СО неовагины большинство столбчатых и БК некротизированы, наблюдается гидропическая дистрофия, в собственной пластинке МРЭ выявлены скопления лимфоцитов и фибробластов. Кроме того, наблюдаются некроз поверхностных экзоэндокриноцитов и

дистрофические изменения клеток желез в более глубоких слоях. В подслизистой оболочке (ПО) отмечались мелкие кровоизлияния. Синтетическая активность энтероцитов неовагины сохранялась на нормальном уровне в течение 1,5–2 года. Гистологические исследования подтвердили полную реэпителизацию СО неовагинального канала с началом синтеза гликогена примерно через 6 месяцев, что было подтверждено вагиноскопией с использованием краски Шиллера и при проведении ШИФФ реакции. Было установлено, что преобразование МРЭ сигмовидной кишки в МПЭ, секретирующий гликоген, происходило за счет распространения начальной эпителиальной пластинки от входа в девственную плевру до верхушки влагалища.

На 2 году наблюдения находятся плоские эпителиальные клетки разной формы и размера, которые беспорядочно и различимо располагаются на поверхности крипт. В криптах отмечаются различные формы и размеры их, они расположены на неравных расстояниях, отличаются по высоте и форме, между ними присутствует множество складок. Крипты имеют асимметричную, изогнутую форму, в некоторых местах отсутствуют, а также могут иметь скрученные овалы, что приводит к множеству поперечных и продольных срезов, демонстрирующих их полиморфизм в диаметре. В этот период наблюдения в слизистой оболочке отмечаются обширные участки оголенной базальной мембраны, а глубина крипт уменьшена (рис.3.3.9., 3.3.10).

Через 2,5 – 3 года в СО неовагины были обнаружены выраженные изменения в структуре системы крипт. Биопсии показали отсутствие характерных завихрений, которые заменились укороченными стромальными выступами, покрытыми однослойным кишечным эпителием. В некоторых инфильтрированных лимфоцитами образованиях отмечались ранние участки извилистых крипт. В течение 4 года на поверхности СО неовагины в отдельных областях наблюдался полипоподобный рост эпителия, напоминающий анастомозирующие вихри.

Отмечается накопление гликогена между тонкими соединительнотканными прослойками крипт. Определяется гибель многих бокаловидных клеток (рис.3.3.11., 3.3.12., 3.3.13).

В апикальном аппарате энтероцитов наблюдалась выраженная атрофия микроворсинок. В некоторых случаях они напоминали мембранные пузырьки, отслаивающиеся от поверхности клетки, а базальные тельца казались крупнее самих микроворсинок. Разделение клеток на различные типы энтероцитов было неясным, так как в отдельных случаях клетки заполнялись отдельными пузырьками слизистого состава.

Кроме того, наблюдались клетки с "смешанным фенотипом," воплощающие в себе особенности бокаловидных и простых клеток. Базально-латеральная часть клеток проявляла выраженную деформацию, что затрудняло наблюдение за движением базальной мембраны. Одним из самых неожиданных наблюдений было наличие двуядерных энтероцитов, являющихся выраженным признаком дисплазии кишечного эпителия.

В участках паракератотического гиперкератоза СО неовагины также присутствовала легкая инфильтрация лимфоцитами, фибробластами, фиброцитами и сегментоядерными нейтрофильными лейкоцитами. Воспалительные клетки наблюдались всегда, в отдельных случаях достигая более поверхностного эпителиального слоя (рис.3.3.14., 3.3.15).

В некоторых поверхностные отслаивания позволяли заглянуть под клеточные слои, не допускающие однозначной интерпретации; тем не менее, согласно интерпретации патологоанатома, их можно было идентифицировать как парабазальные или даже базальные, эпителиальные клетки. Большая часть эпителия покрыта большим количеством слизи. В СО трубчатые железы состоят из однослойного эпителия и множеством БК. В ПО кровеносные сосуды расширены и переполнены.

Несмотря на то, что в литературе сообщалось об избыточном образовании слизи, мы заметили, что количество выделений со временем уменьшается и не является серьезной проблемой для большинства наших пациентов.

Основываясь на ограниченных доказательствах ретроспективных исследований, кишечная неовагинопластика, по-видимому, является безопасной процедурой с небольшим количеством периоперационных и послеоперационных осложнений.

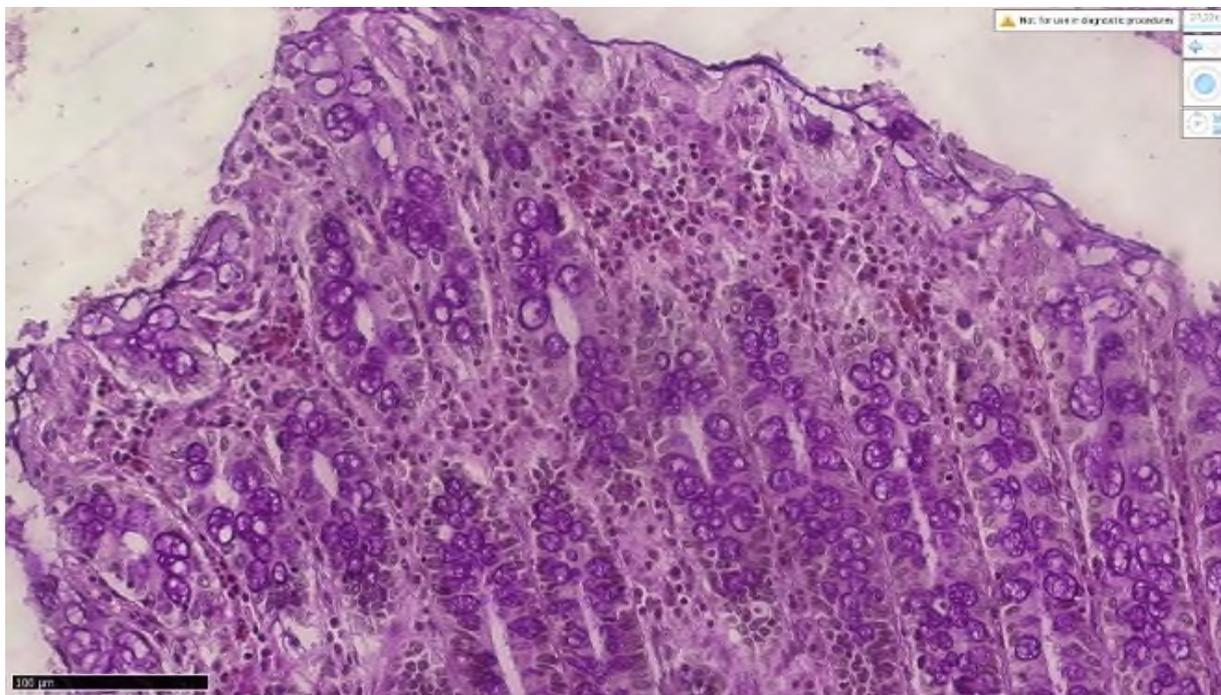


Рис. 3.3.9. Неовагина. 2 год наблюдения. В слизистой оболочке большинство столбчатых и бокаловидных клеток некротизированы, наблюдается гидропическая дистрофия, в собственной пластинке эпителия выявлены скопления лимфоцитов, фибробластов и мелкие кровоизлияния. Окраска ГЭ. Увел. Х400.

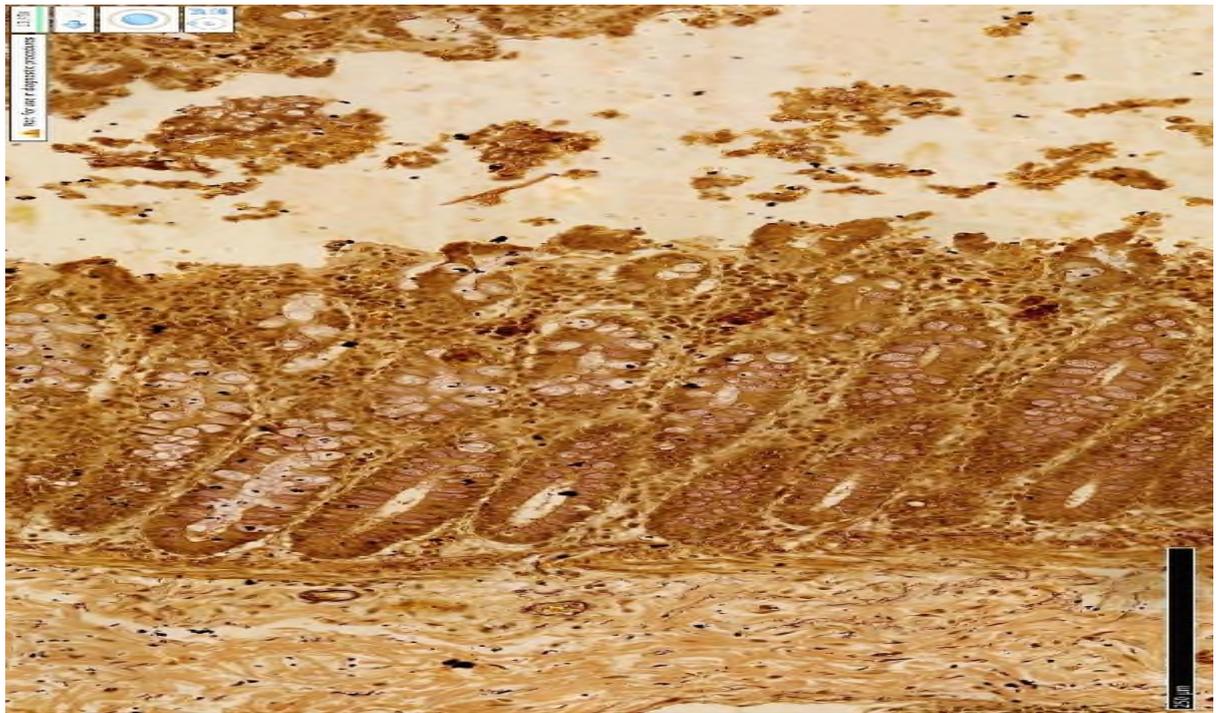


Рис. 3.3.10. Неовагина. 2 год наблюдения. Пикринофилия мышечной оболочки. Окраска ВГ.Увел.Х400.

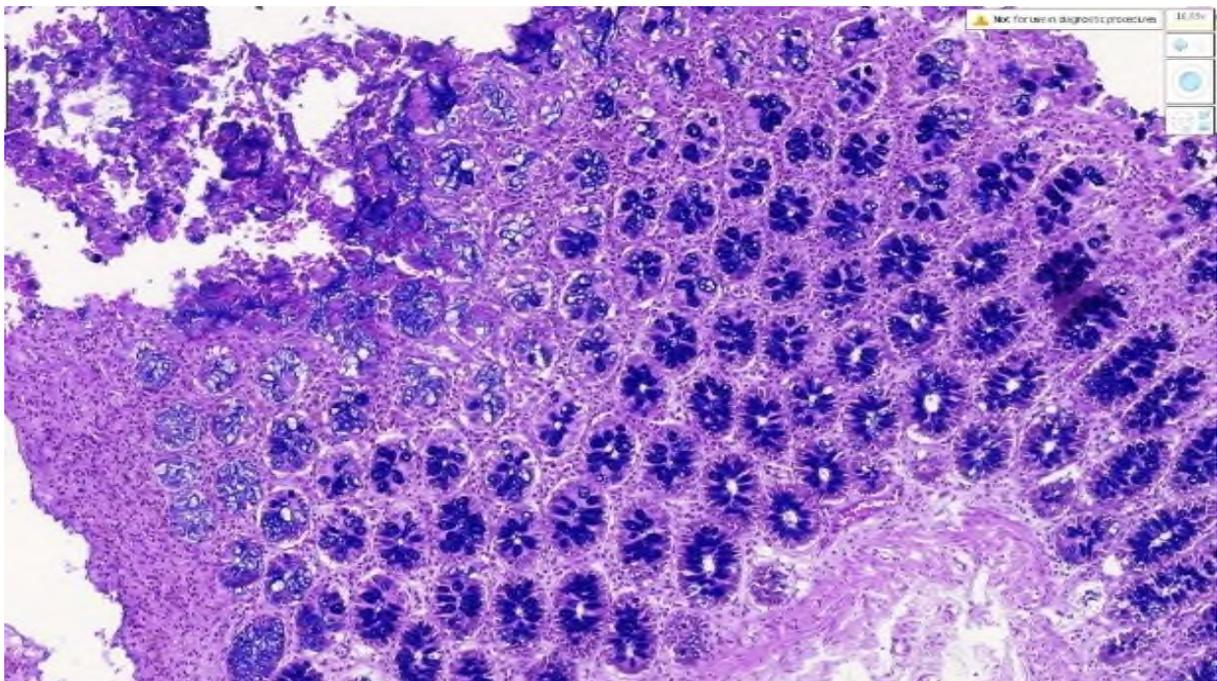


Рис. 3.3.11. Неовагина. 3 год наблюдения. Скопление гликопротеидов в более глубоких слоях железистого эпителия. Поверхностные железистые структуры некротизированы, деформированы. реакция Шифф.Увел.Х400.

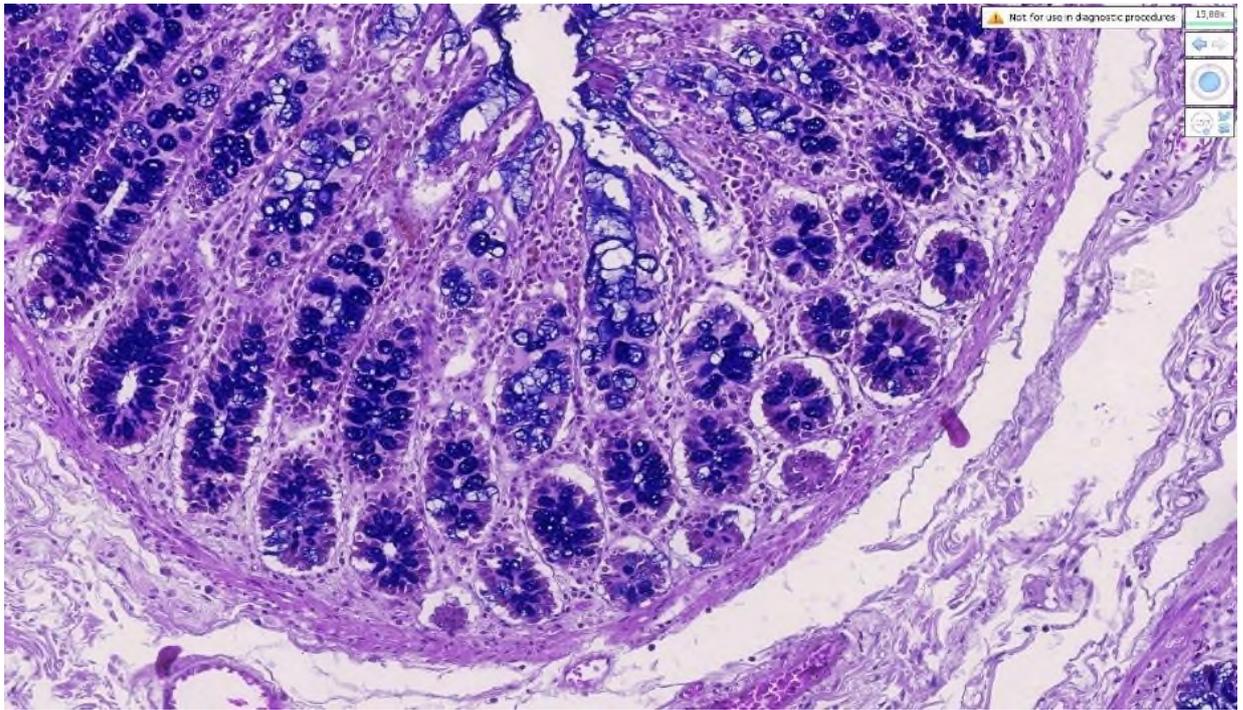


Рис. 3.3.12. Неовагина. 3 год наблюдения. Выраженный отек волокон соединительной ткани. Реакция Шифф. Увел.Х400.

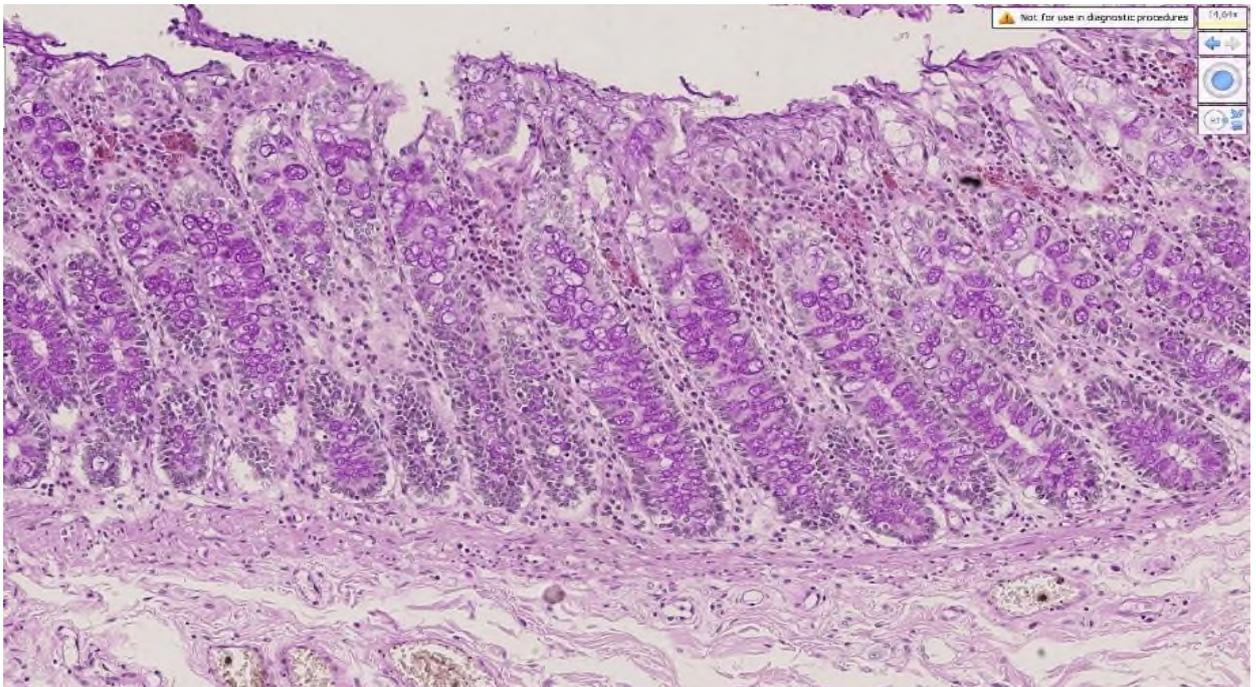


Рис. 3.3.13. Неовагина. 3 год наблюдения. Малое образование гликогена в бокаловидных клетках слизистой оболочки. Мышечная пластинка отечная. Между ними гемостаз в капиллярах. Реакция Шик. Увел.Х400.

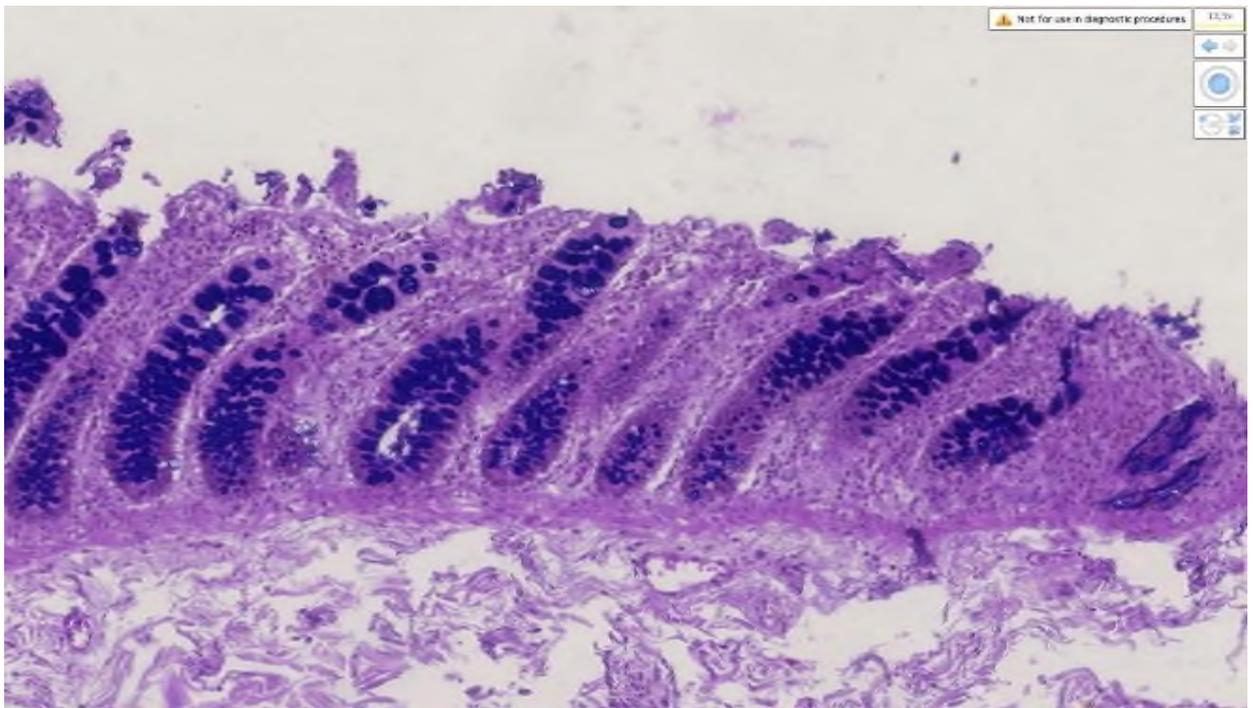


Рис. 3.3.14. Неовагина. 4 год наблюдения. Лимфоцитарная инфильтрация собственной пластинки железистого эпителия. Окраска ГЭ. Увел.Х200.

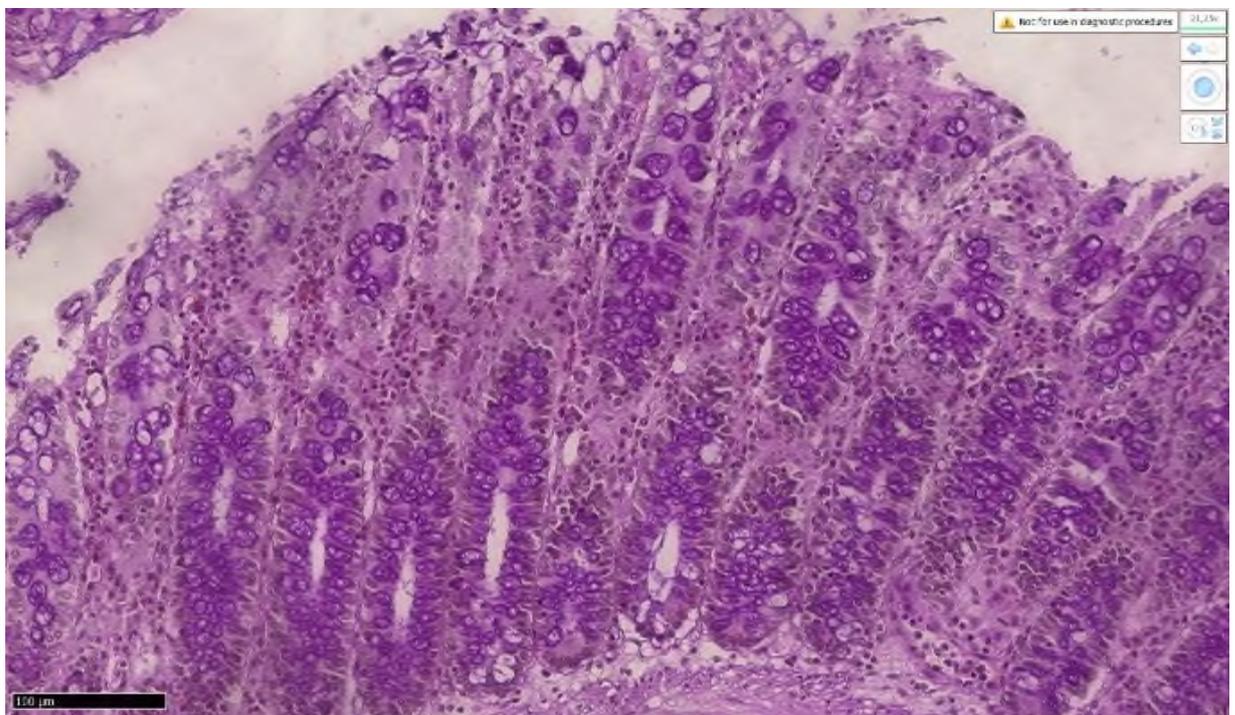


Рис. 3.3.15. Неовагина. 4 год наблюдения. Поверхностные экзоэндокриноциты некротизированы, десквамированы, в более глубоких участках отмечается дистрофически измененные клетки желез. Окраска ГЭ. Увел.Х400.

На 5-м году наблюдения на поверхностные слои крипт десквамированы, на многих участках выявляется переход МРЭ в МПЭ (рис.3.3.16., 3.3.19). Основываясь на реакции Шиффа, можно увидеть снижение выработки гликогена экзоэндокриноцитами (рис.3.3.17., 3.3.18). На поздних стадиях, через 7–10 лет, наблюдалось уменьшение числа БК, и в некоторых случаях они становились морфологически неопределимыми. Через 7 лет после создания неовагины в слизистой оболочке отмечено статистически значимое изменение высоты клеток. Наряду с их растяжением, клетки становились значительно тоньше, особенно по бокам крипт. Кроме того, отмечено усиление процессов баллонной дистрофии в клетках СО неовагины. Клеточный состав слизистой оболочки отличался неправильным расположением экзоэндокриноцитов, базальных и столбчатых клеток. Видно резкое набухание гладкомышечных волокон в мышечной пластинке и волокон соединительной ткани в ПО. В мелких кровеносных и лимфатических сосудах выявляется выраженный гемостаз и лимфостаз. Большая часть крипт омертвела и склерозирована, а в некоторых местах также обнаружены неизмененные крипты. Секреция гликогена экзоэндокриноцитами продолжается и на 8-9-м году наблюдения, но также можно обнаружить, что секреция гликогена также снизилась из-за усиления процесса атрофии в криптах. При исследовании тканей неовагины с пролапсом после 10-го года можно наблюдать разрастание склеротической ткани на месте крипт на большинстве участков СО. В СО очень малое количество желез. Вместо них находятся очагово расположенные клетки МПЭ. В оставшихся крипт наблюдается выраженный отек и некроз большинство экзоэндокриноцитов. При этом количество желез в СО неовагины значительно уменьшается, остаются только очаговые клетки МПЭ. Наблюдается гиперплазия и дисплазия базальных клеток МПЭ (рис.3.3.19., 3.3.20., 3.3.21). В подслизистой основе этого эпителия обильная лимфоидная инфильтрация (рис.3.3.22., 3.3.23., 3.3.24).

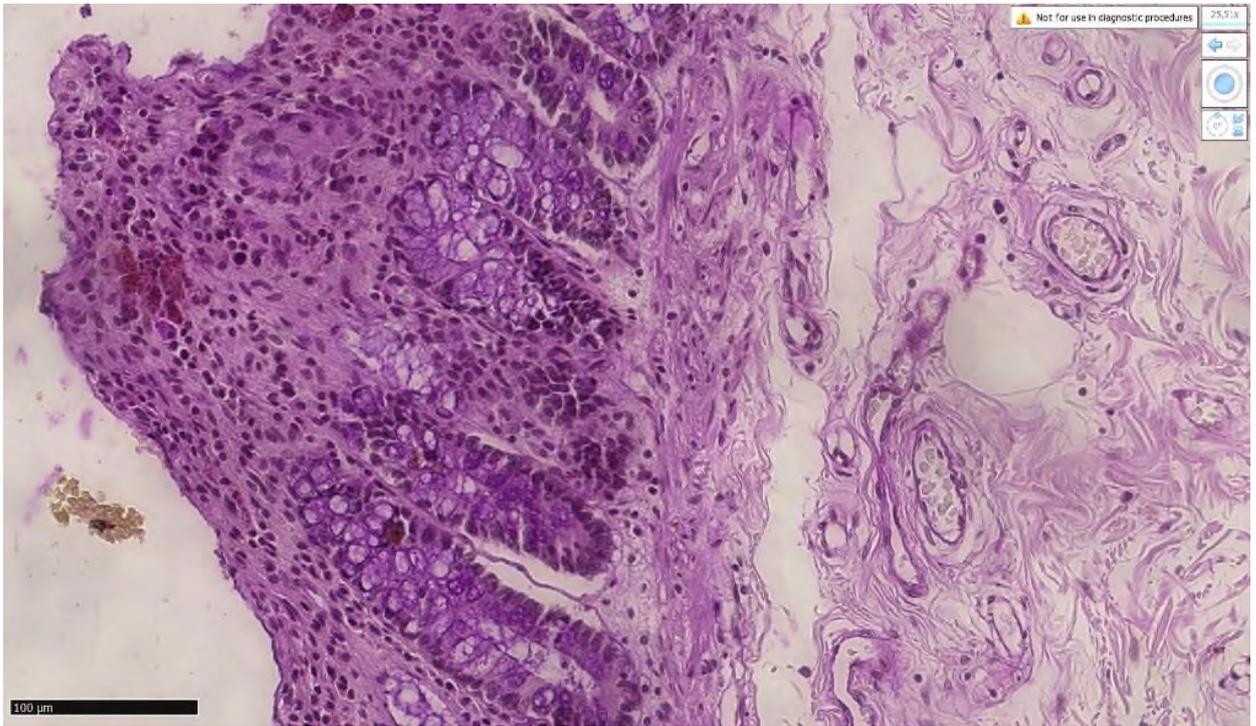


Рис. 3.3.16. Неовагина. 5 год наблюдения. Тканевая аккомодация. На поверхности крипт расположены клетки многослойного плоского эпителия. Окраска ГЭ. Увел.Х400.

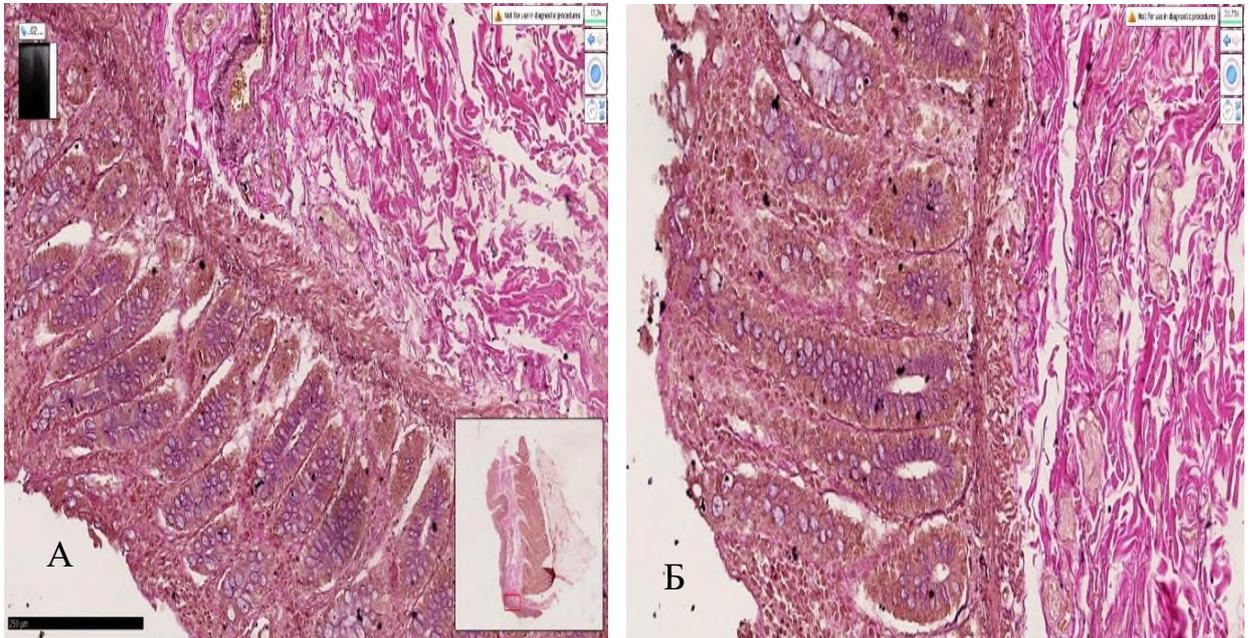


Рис. 3.3.17. Скопление гликогена между прослойками крипт. Большинство бокаловидные клетки разрушены (А). Склеротические изменения в мышечной оболочке. Гемостаз в кровеносных сосудах (Б). Реакция ШИК.

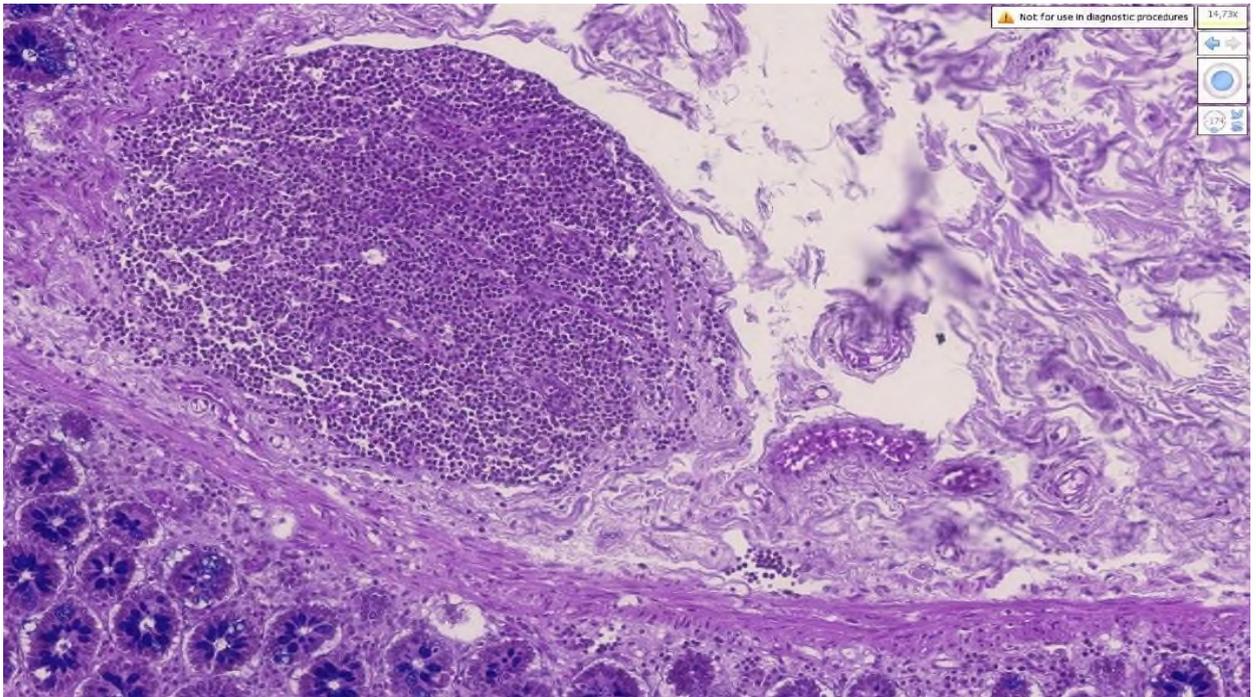


Рис. 3.3.18. Неовагина. 5 год наблюдения. Крупный лимфоидный фолликул между мышечными волокнами. Отек и разрыхление мышечных волокон. Реакция Шифф. Увел. X200.

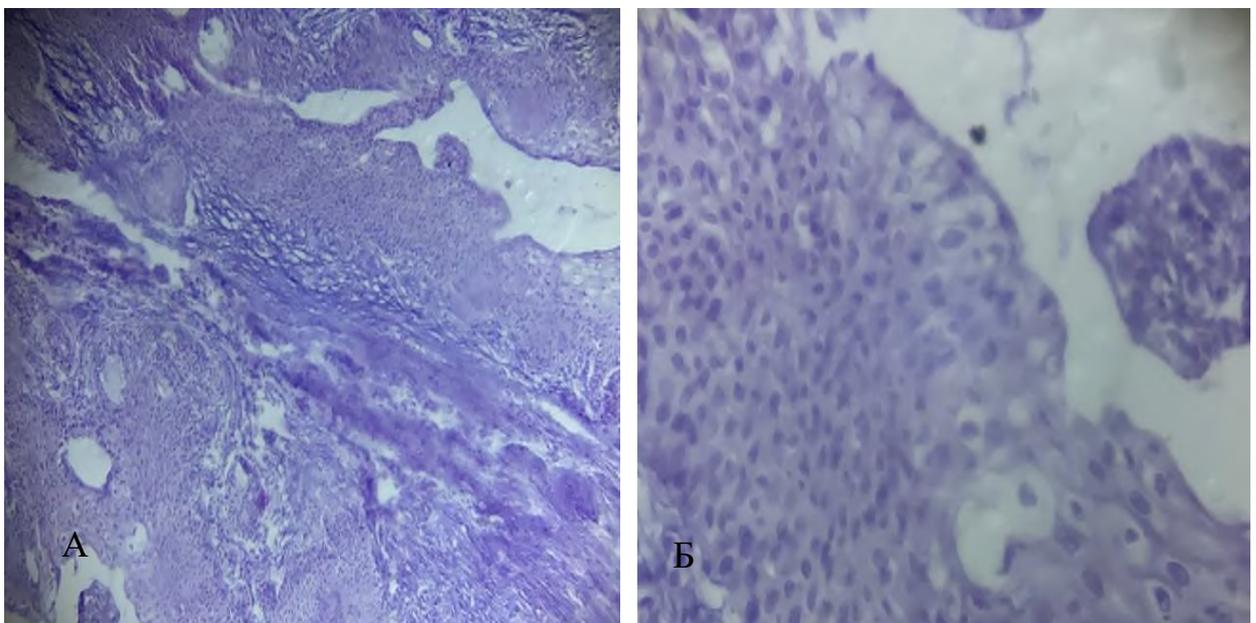


Рис. 3.3.19. Неовагина. 5 год наблюдения. Гиперплазия на грани перехода МРЭ и МПЭ (А). Окраска ГЭ. Увел. X200. То же самое (Б). Увел. X 400.

Процессы некроза клеток и десквамации становятся очевидными при 10-летнем наблюдении. Большой очаг выраженных повреждений крипт, которые

характеризуются некрозом и дистрофией экзоэндокриноцитов (рис.3.3.25., 3.3.26). Чаще обнаруживаются деформация, деструкция и некроз крипт. При окраске ШИК реакцией в строме крипт обнаруживаются остатки гликогена (рис.3.3.27., 3.3.28). Экзоэндокриноциты в большинстве очагов вакуолизированы и некротизированы. Отмечается выраженный перицеллюлярный отек экзоэндокриноцитов (рис.3.3.29., 3.3.30). Вместо крипт наблюдается разрастание волокон соединительной ткани. Собственная пластинка утолщена местами пикринофильная. В ПО, где покрыта МРЭ в большинстве участках состоит грубой волокнистой соединительной ткани и очаговой пикринофилией. и также сопровождается выраженной инфильтрацией лимфоцитами, макрофагами и нейтрофилами (рис. 3.3.31., 3.3.32). Отмечается инфильтрация воспалительными клетками и вокруг некротизированных желез. Волокна мышечной ткани набухшие, местами отмечается обогащения их волокнистыми структурами соединительной ткани. Гладкие миоциты отечные, с признаками разволокнения (рис.3.3.33., 3.3.34., 3.3.35).

Таким образом, изменения в СО неовагины, сформированной из сигмовидной кишки, в результате изменения топического расположения слизистой оболочки происходит морфологическая адаптация: развитие процессов гипертрофии, гиперплазии, увеличение размеров секреторных клеток, являющихся активными клетками СО, происходит в течение 1-3 лет. В последующий период установлено, что хроническое гиперфункциональное состояние вызывает изменение размеров и формы за счет тканевой аккомодации и метаплазии СО неовагины в период 4-10 лет.

Установлено, что секреторные вакуоли БК, подвергшиеся наибольшему морфофункциональному стрессу (рис.3.3.36), через 1-3 года появляются в виде крупных темных базофилов, а в период 4-10 лет эти показатели снижаются, размеры секреторных вакуолей и клеточных включений уменьшилось, а количество клеток, выявляемых при морфометрических исследованиях, увеличилась (см. таблицу 4.2). В результате

гиперфункциональности СО в течение первого года она характеризуется увеличением количества паренхиматозных элементов желез и мезенхимальных клеток (рис.3.3.37).

Итак, в период 4- 10 лет и больше отмечается постепенное усиление диспластических процессов, что указывает на начало третьей стадии компенсационных изменений — декомпенсации. В биоптате из АВ пациентки, взятом через 8 лет после операции, выявлена выраженная дисплазия клеток СО. Большинство эпителиальных клеток были полиморфными. Показало разнообразные оттенки у бокаловидных и железистых клеток СО — от светло-прозрачного до тёмно-синего, что свидетельствует о формировании слизистых веществ в клетках. Синтез слизи сохранялся до конца периода наблюдений. В сравнении с первыми 1–3 годами наблюдения, через 4–10 лет после реконструктивной операции выявлено значительное снижение образования слизи в СО неовлагалища. Это подтверждается тем, что на данной стадии диспластических процессов сформировался МПЭ с непроницаемым покровом. Единичные крипты в однослойном эпителии уменьшились в размерах, до атрофии (рис.3.3.38). Собственная пластинка, напротив, состояла из сформированной волокнистой соединительной ткани. В подслизистой оболочке отмечается пикринофилия колагеновых волокон соединительной ткани и фуксинофилия мышечных волокон. Кроме того, обнаруживали склеротические изменения в мелких кровеносных сосудах. На протяжении всего периода исследования отмечались лимфо-гистиоцитарные инфильтраты в подслизистой оболочке. В мышечной оболочке (МО) отмечаются очаги фуксинофилии, разрыхление мышечных волокон и дистрофические изменения гладких миоцитов (рис.3.3.39., 3.3.40).

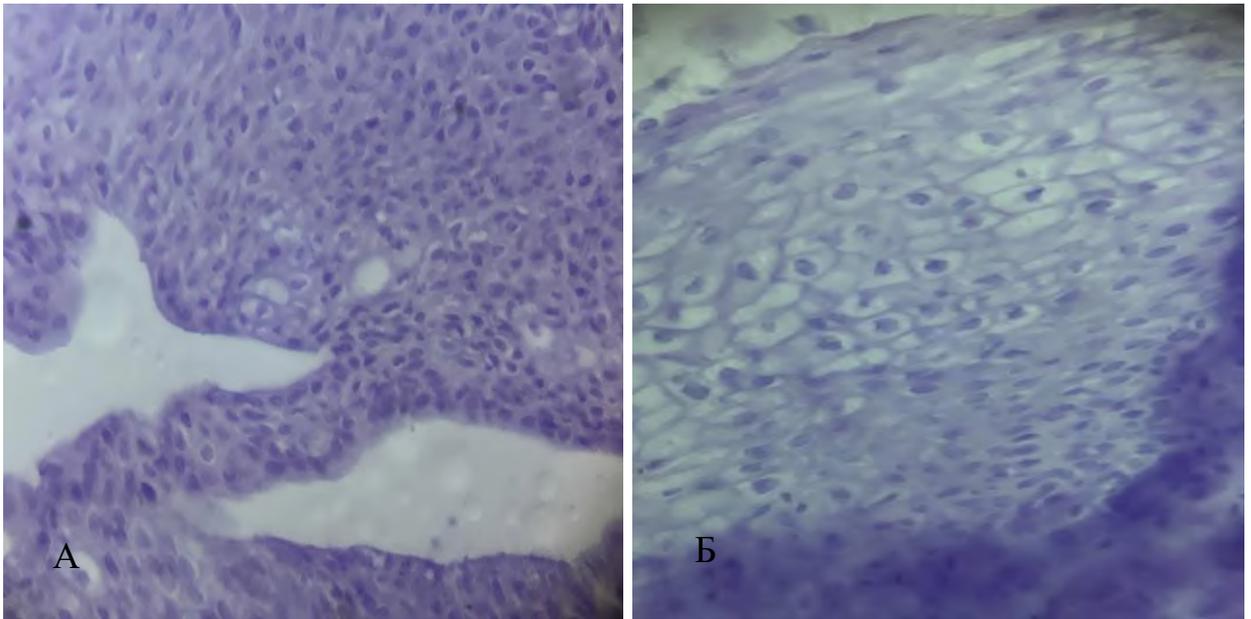


Рис. 3.20. Неовагина. 5 год наблюдения. Однорядный кубический эпителий слизистой оболочки в зоне перехода в многослойный плоский неороговевающий эпителий (А). Гиперкератоз поверхностных клеток МПЭ (Б). Окраска ГЭ. Увел. Х400.

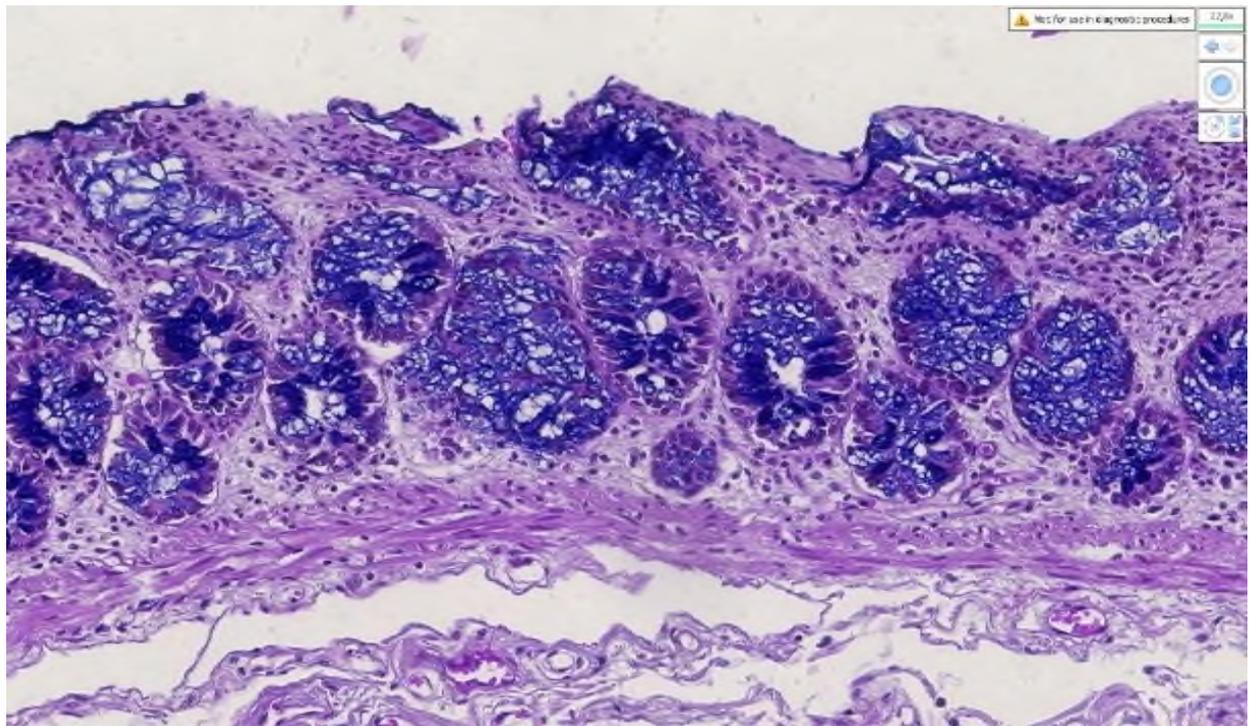


Рис. 3.3.21. Неовагина. 5 год. Слизистая оболочка искусственного влагалища выстлана беспорядочно расположенными клетками многослойного плоского эпителия. Десквамация поверхностных слоев крипт. Реакция Шифф. Увел. Х200.

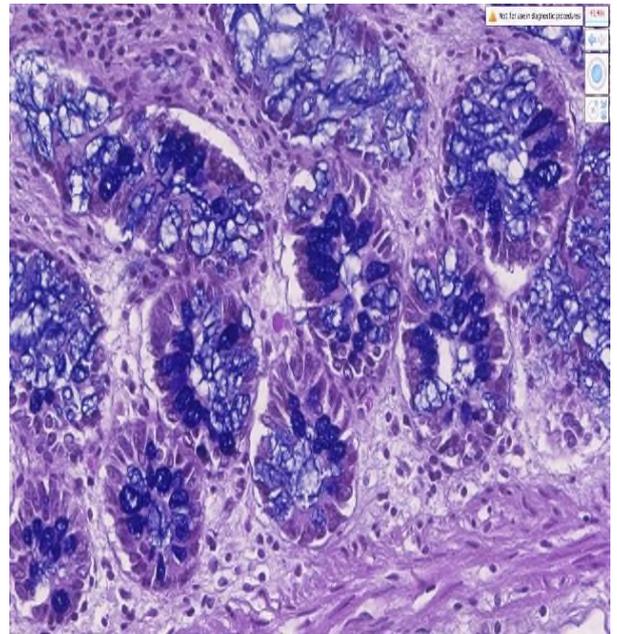
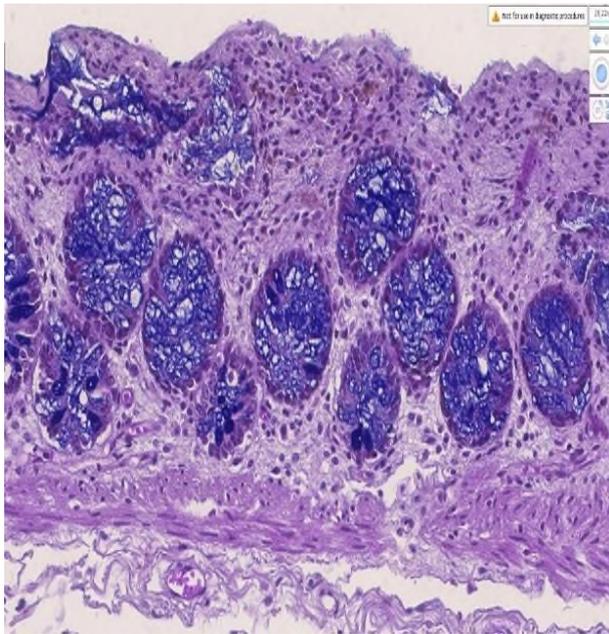


Рис. 3.3.22. Неовагина. 5 год наблюдения. Некроз бокаловидных клеток, трансформация МРЭ в МПЭ. Некроз экзоэндокриноцитов. Малое количество выделения гликогена (А). Реакция Шифф. Увел.Х200.То же самое. УвелХ400.

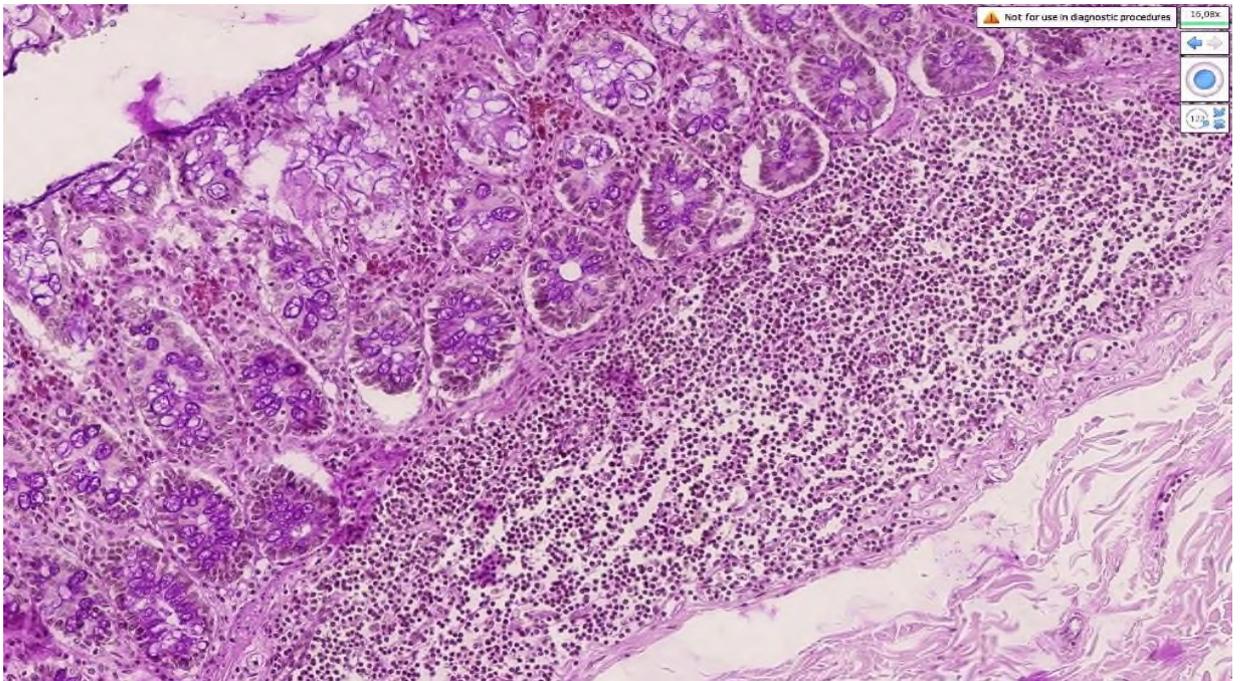


Рис. 3.3.23. Неовагина. 5 год наблюдения. Накопление ШИК-положительных субстанций окрашиваются красным цветом. Реакция Шик. Увел.Х200.

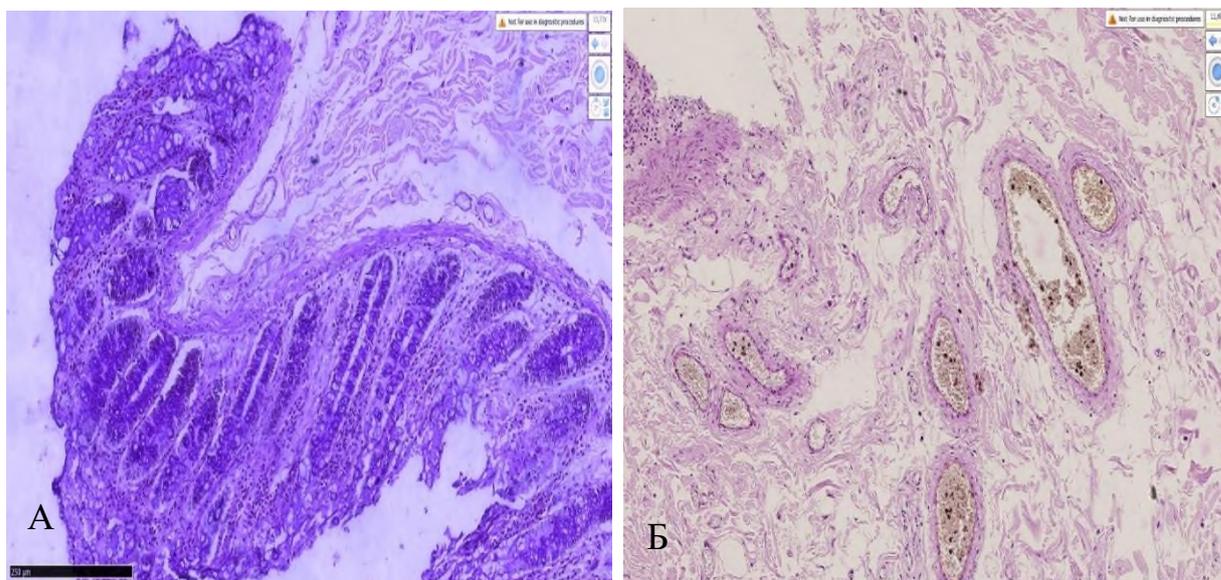


Рис. 3.3.24. Неовагина. 7 лет наблюдения. Вакуольная дистрофия железистых клеток однослойного призматического эпителия (А). В мышечной оболочке резкий отек. Выраженный гемостаз в мелких кровеносных сосудах стенки неовагины (Б). Окраска ГЭ. Увел.Х200.

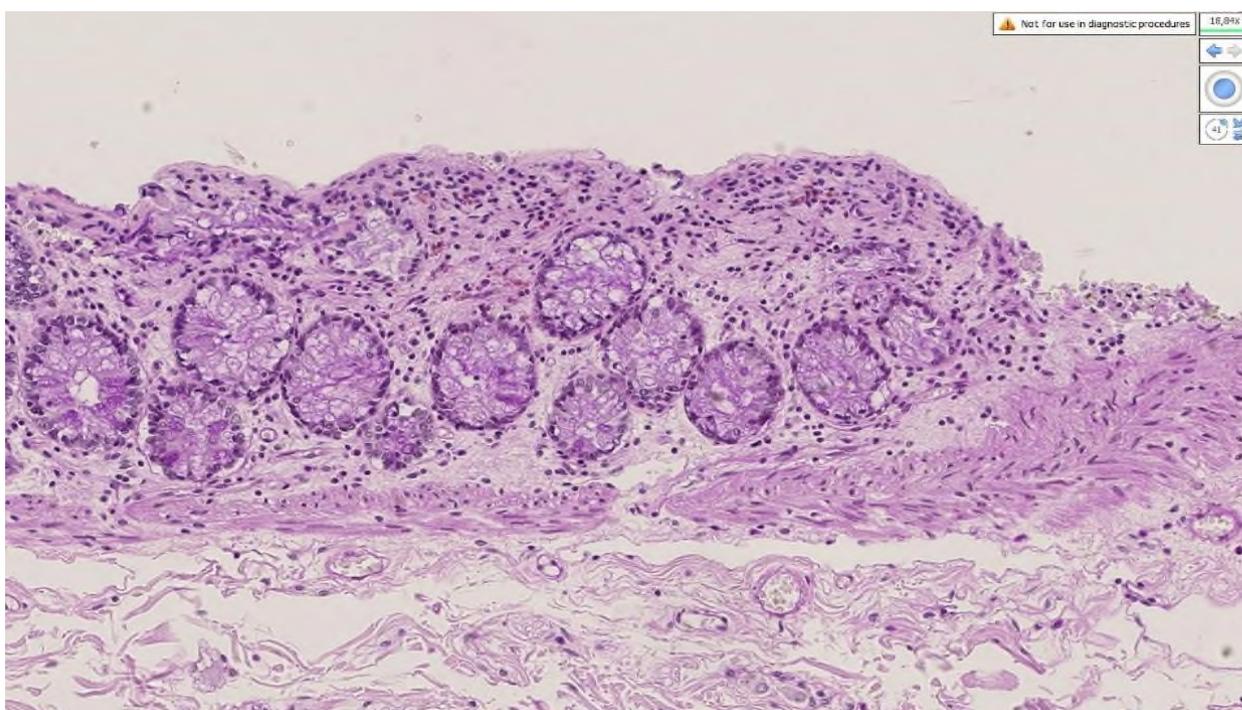


Рис. 3.3.25. Неовагина. 7 год наблюдения. На поверхности экзоэндокриноцитов отмечаются беспорядочное расположение базальных клеток и волокон соединительной ткани. Малое выделение гликогена в бокаловидных клетках. Реакция ШИК.Увел.Х200.

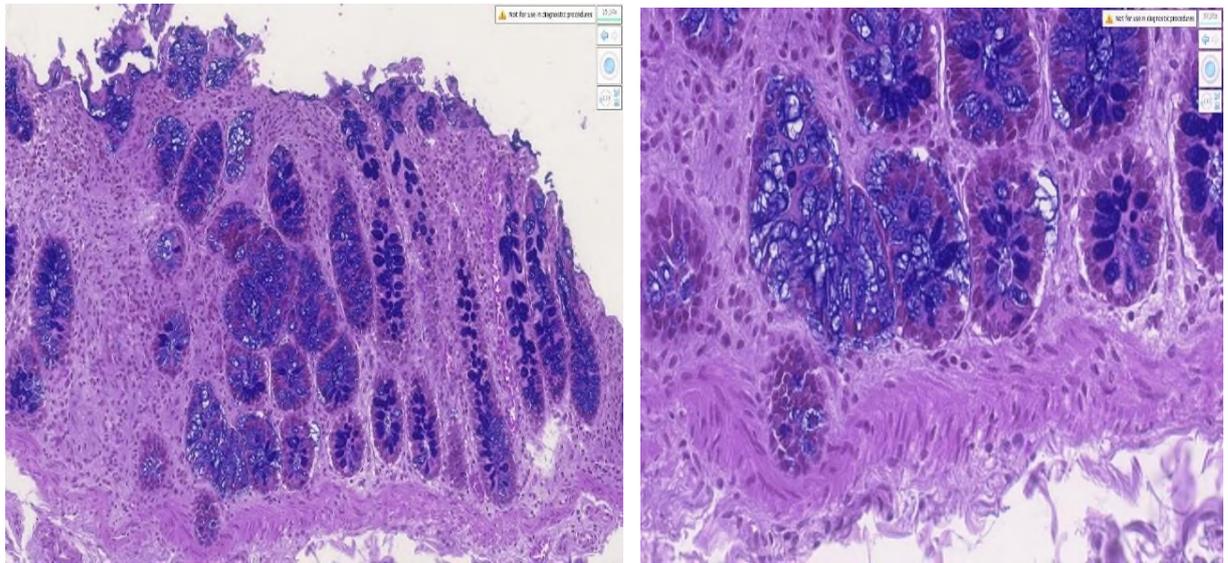


Рис. 3.3.26. Неовагина. 7 год наблюдения. Большинство крипт на слизистой оболочке некротизированы и склерозированы, находятся неизменные крипты. Скопление и выделение гликопротеидов экзоэндокриноцитами (А). Реакция Шифф. Увел.Х200. Тоже самое. (Б). УвелХ400.

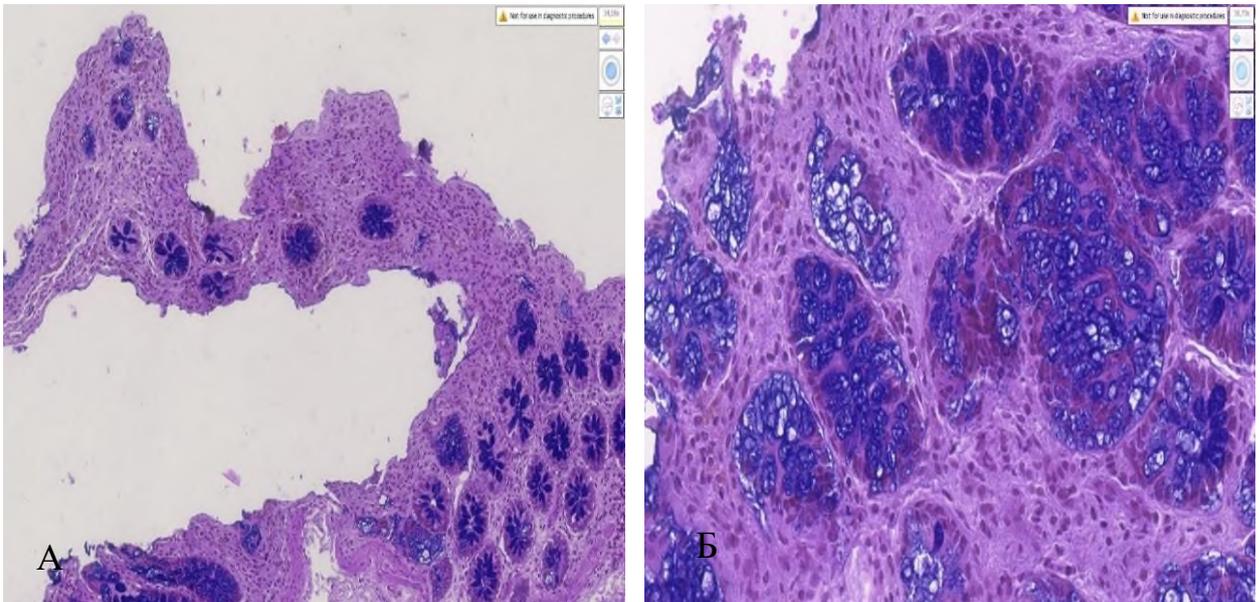


Рис. 3.3.27. Неовагина. 8 год наблюдения. Наблюдается некротизированные крипты. Большинство крипт некротизированы, вместо них отмечается склеротические изменения стенки неовагины (А). Гиперсекреция экзоэндокриноцитов, расположение гликогена вокруг железистых клеток (Б). Реакция Шифф.Увел.Х200

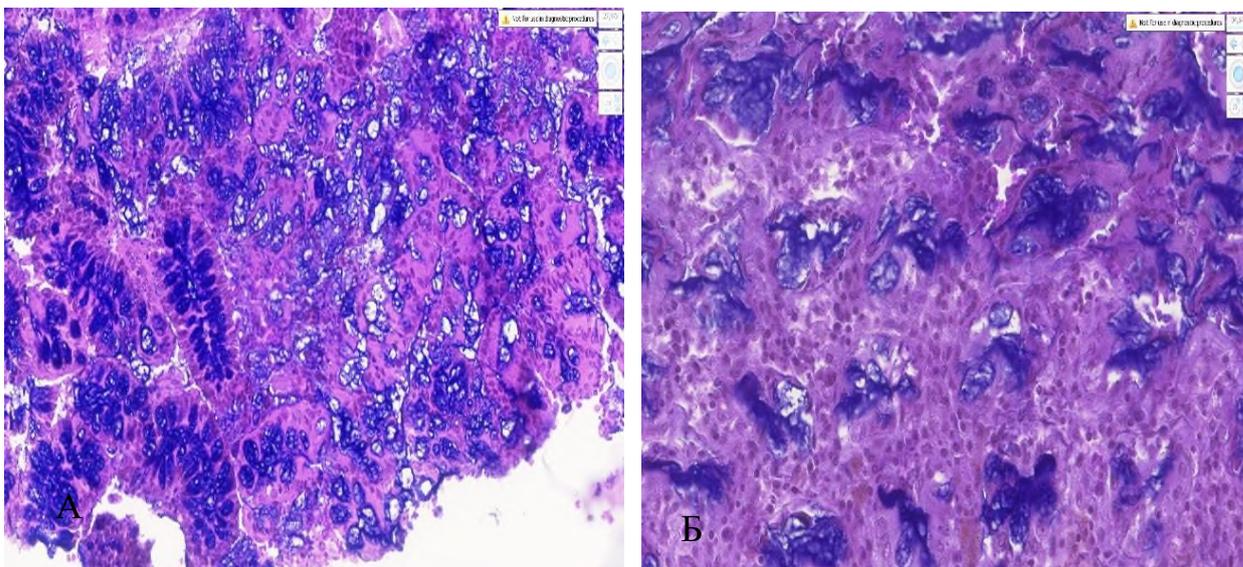


Рис. 3.3.28. Неовагина. 10 год наблюдения. Большой очаг выраженных повреждений крипт. Некроз и дистрофия экзоэндокриноцитов. Деформация, деструкция и некроз крипт (А). Разрастание волокон соединительной ткани вместо крипт. Реакция Шифф. Увел.Х200. То же самое. (Б). Увел.Х400.

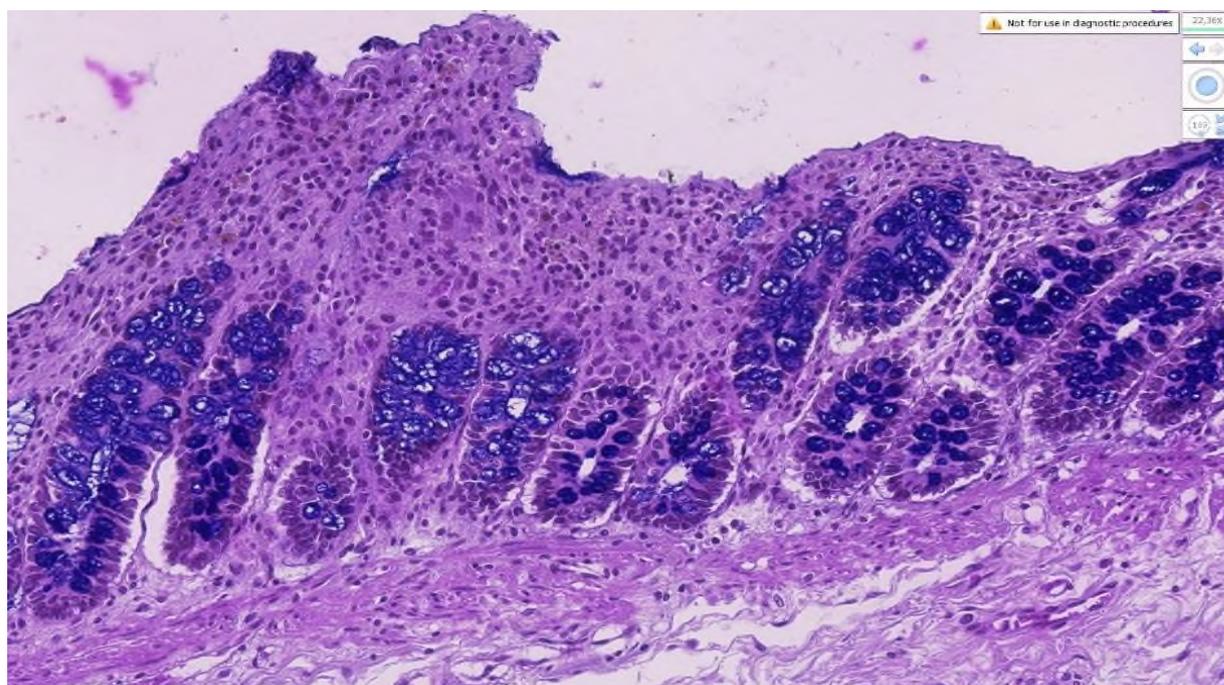


Рис. 3.3.29. Неовагина. 10 год наблюдения реакция Шифф. В слизистой оболочке очень малое количество желез. Вместо них находятся очагово расположенные клетки многослойного эпителия. В оставшихся крипт наблюдается выраженный отек и некроз большинство экзоэндокриноцитов. Окраска ГЭ. Увел.Х400.

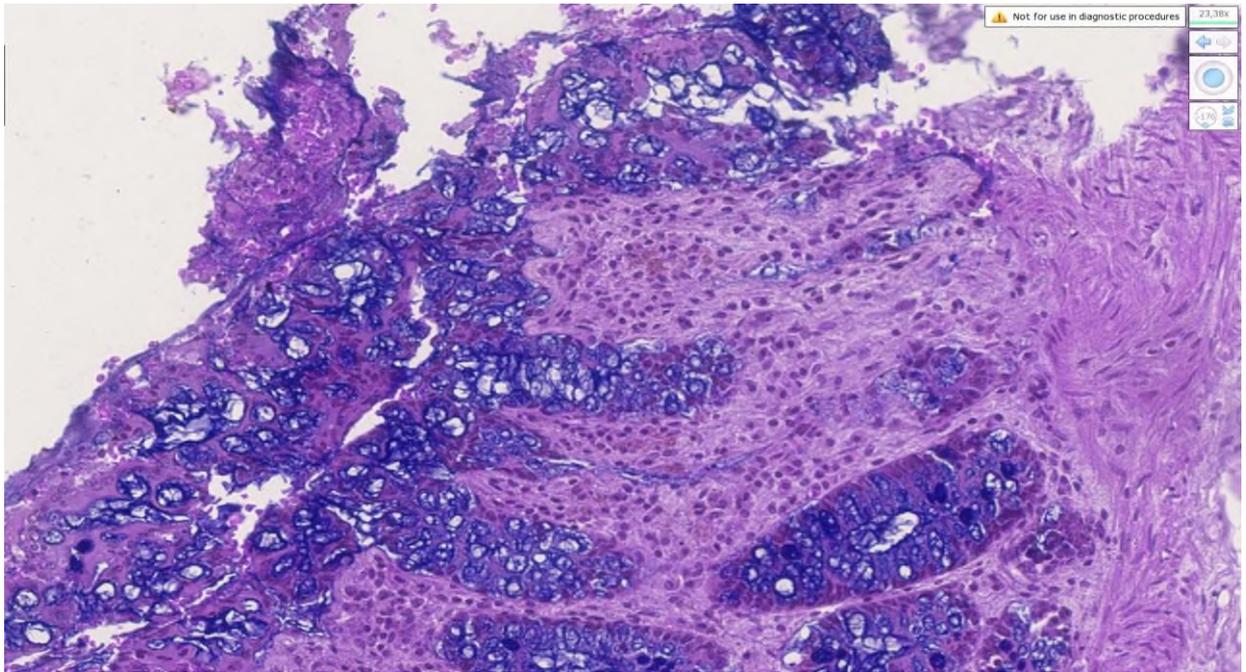


Рис. 3.3.30. Неовагина. 10 год наблюдения. Слизистая оболочка десквамирована, крипты деформированы и разрушены. Собственная пластинка утолщена, склерозирована. Отмечается инфильтрация лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов, вокруг некротизированных желез выявлены скопления лимфоцитов. Реакция Шифф. Увел.Х400.

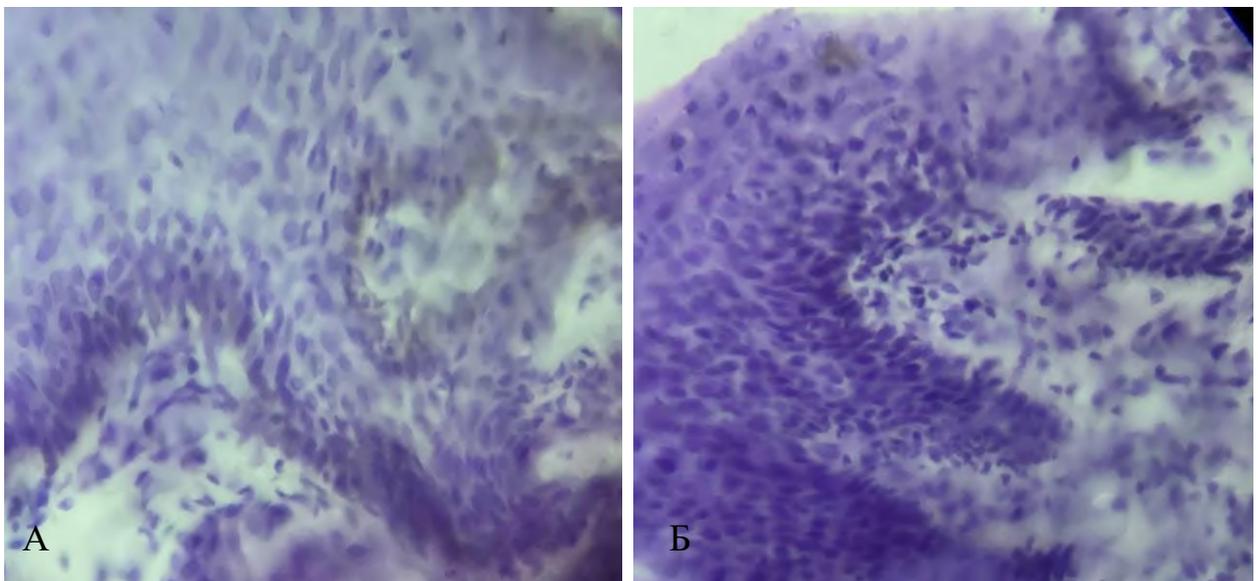


Рис. 3.3.31. Неовагина. 10 год наблюдения. Гиперплазия базальных клеток многослойного плоского неороговевающего эпителия (А). Лимфоцитарная инфильтрация подслизистой оболочки под многослойным плоским неороговевающим эпителием (Б). Окраска ГЭ. Увел.Х 400.

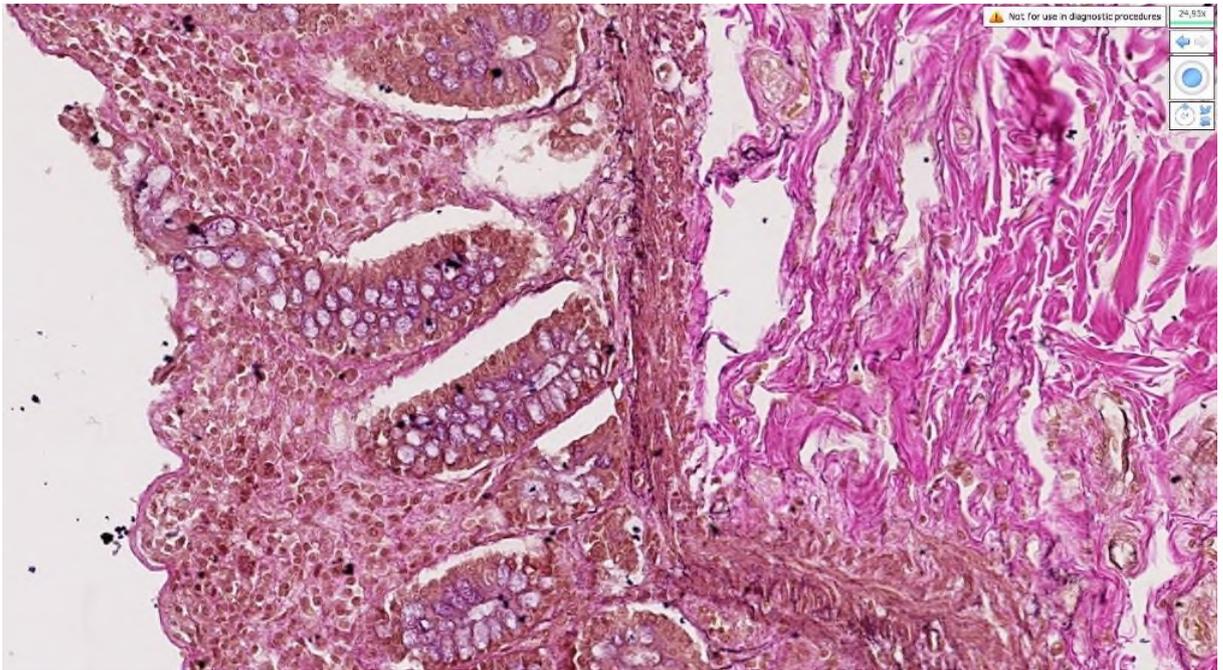


Рис. 3.3.32. Неовагина. 10 год наблюдения. Выраженный склероз собственный пластинки и мышечной оболочки. Окраска ВГ. Увел.Х400.

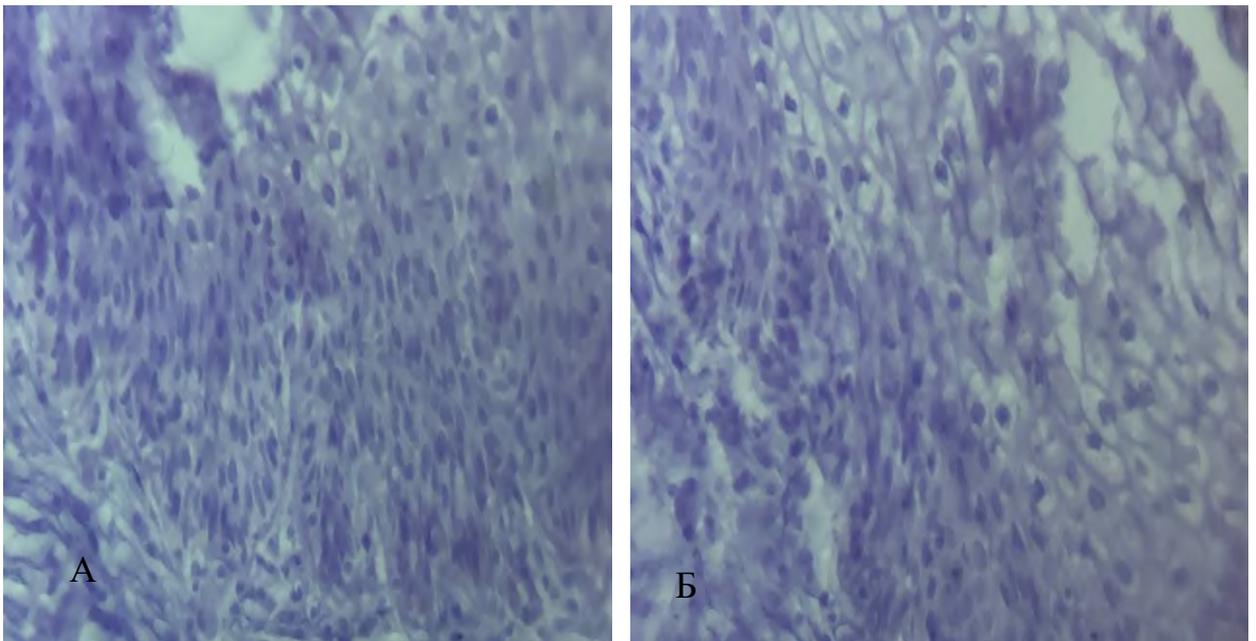


Рис. 3.3.33. Неовагина. 10 год наблюдения. Некроз щиповатого и поверхностного слоя многослойного плоского неороговеающего эпителия (А). Десквамация поверхностных клеток МПЭ (Б). Окраска ГЭ. Увел.Х 400.

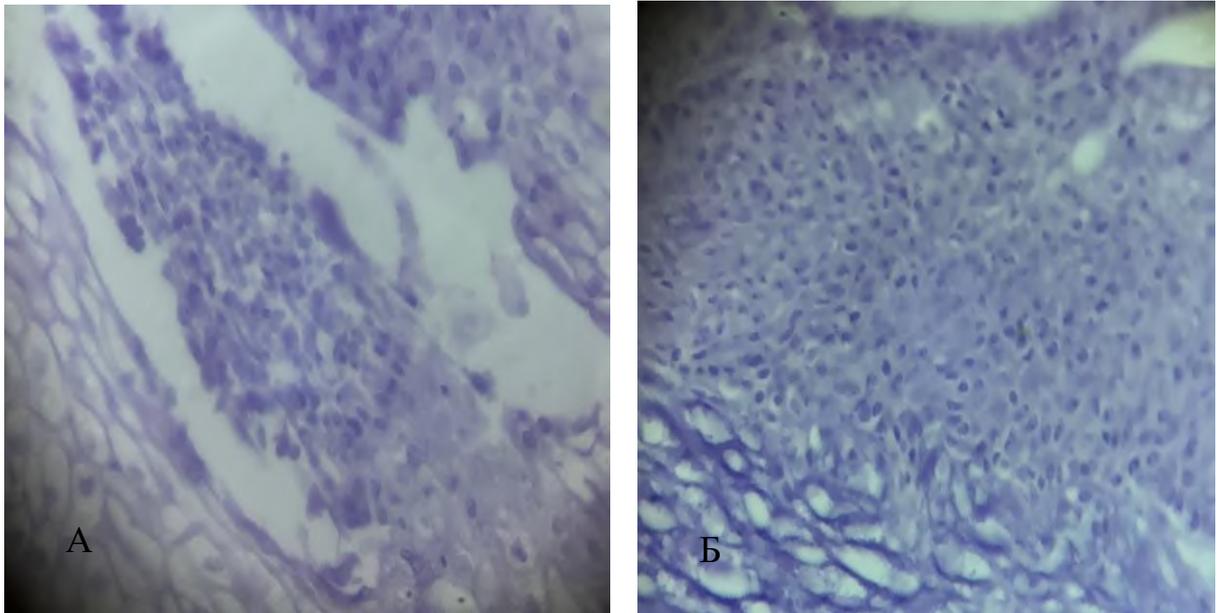


Рис. 3.3.34. Неовагина. 10 год наблюдения. Зона перехода МРЭ в МПЭ (А) и выраженный отек подслизистого слоя (Б). Окраска ГЭ. Увел.Х 400.

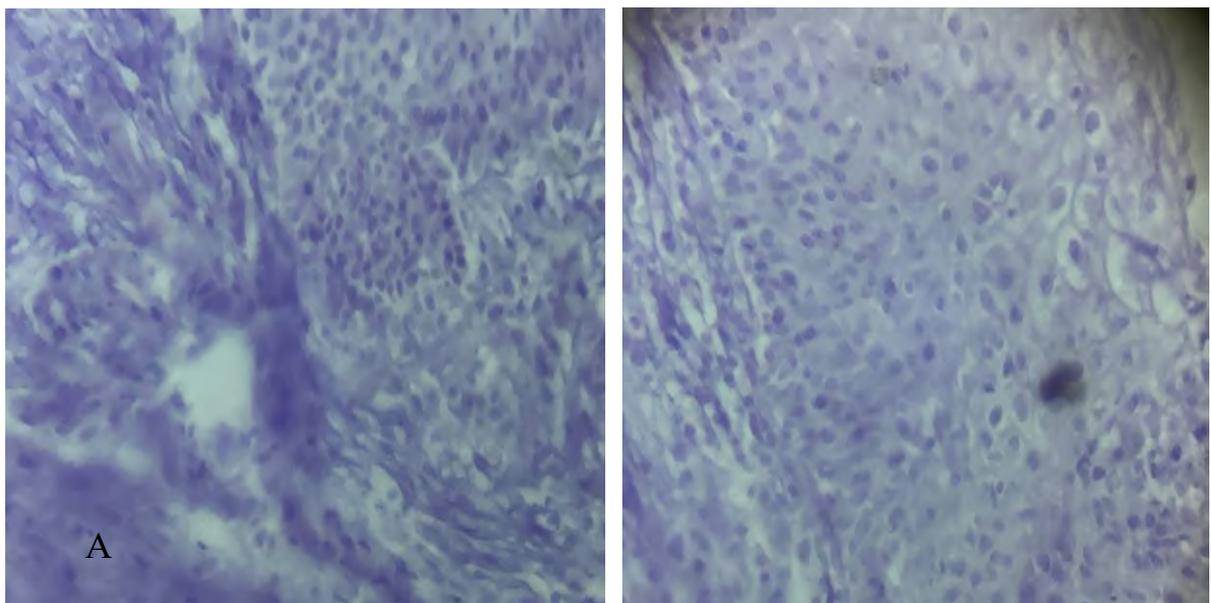


Рис. 3.3.35. Неовагина. 10 год наблюдения. Очаговая гиперплазия базальных клеток МПЭ (А). Хаотичное расположение клеток МПЭ (Б). Окраска ГЭ. Увел.Х 400.

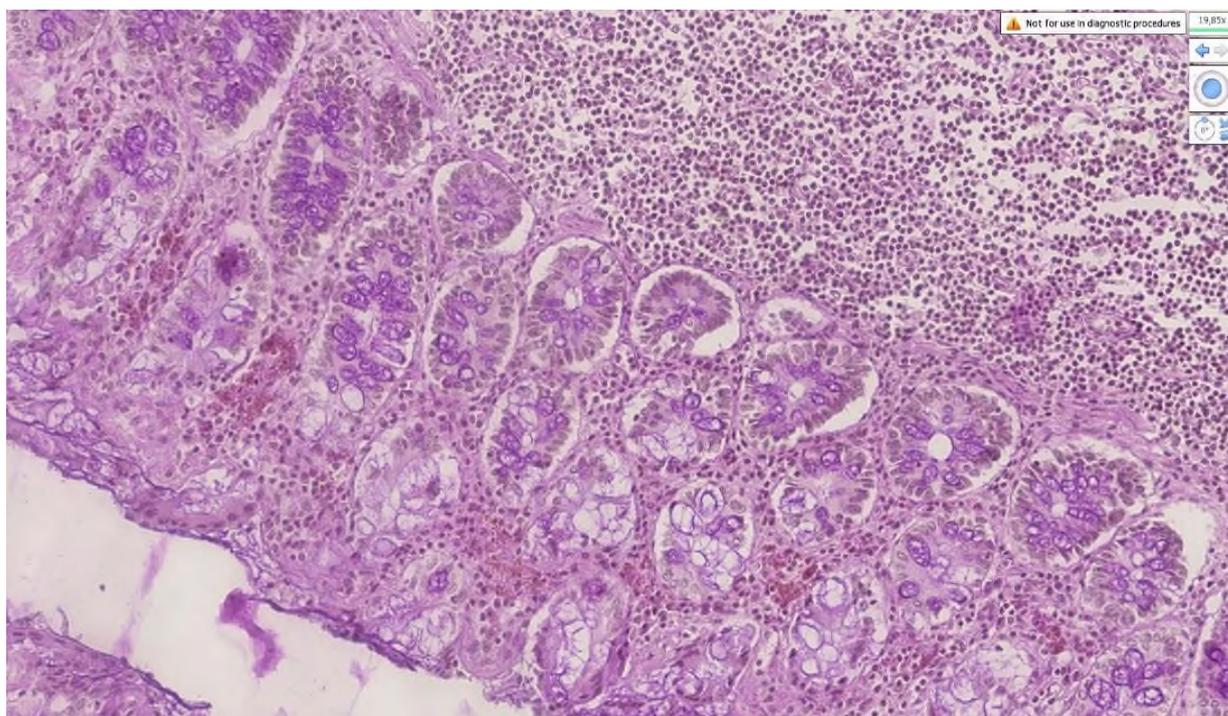


Рис. 3.3.36. Неовагина. 10 год наблюдения. В строме крипт обнаруживаются остатки гликогена. Экзоэндокриноциты в большинстве очагов вакуолизированы и некротизированы. Выраженный перичеселлюлярный отек экзоэндокриноцитов. В подслизистой основе обильная лимфоидная инфильтрация. Реакция ШИК. Увел.Х400.

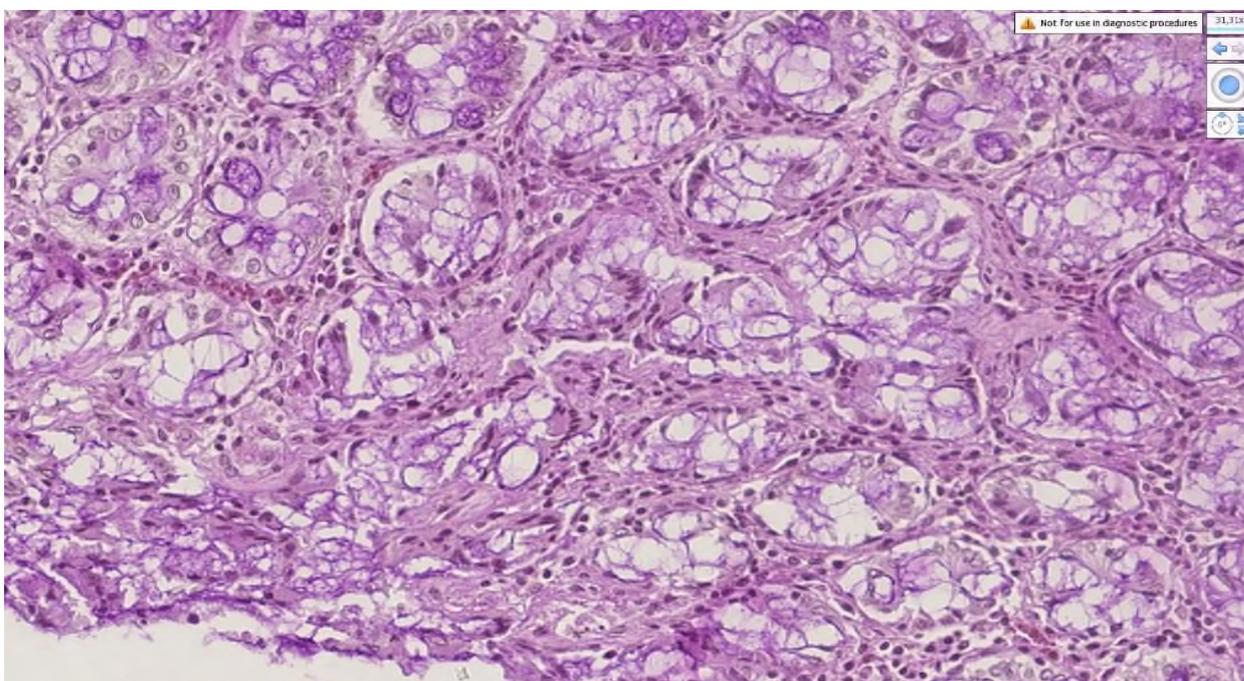


Рис. 3.3.37. Неовагина. 10 год наблюдения. Выраженный перичеселлюлярный отек экзоэндокриноцитов и вакуолизация их. Окраска ГЭ. Увел.Х400.

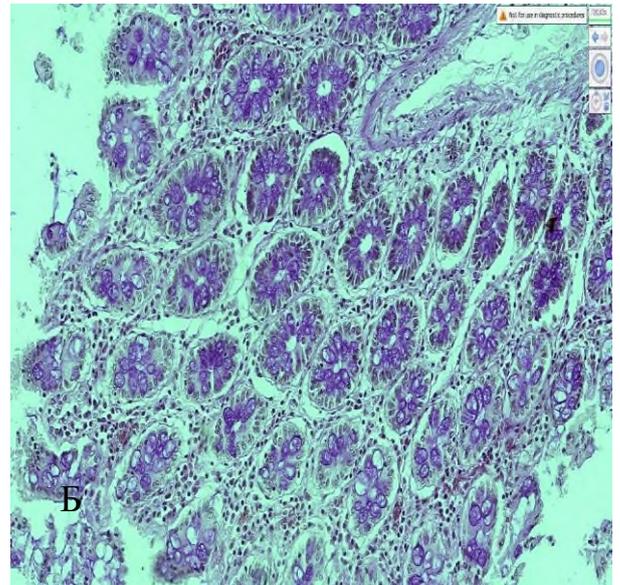
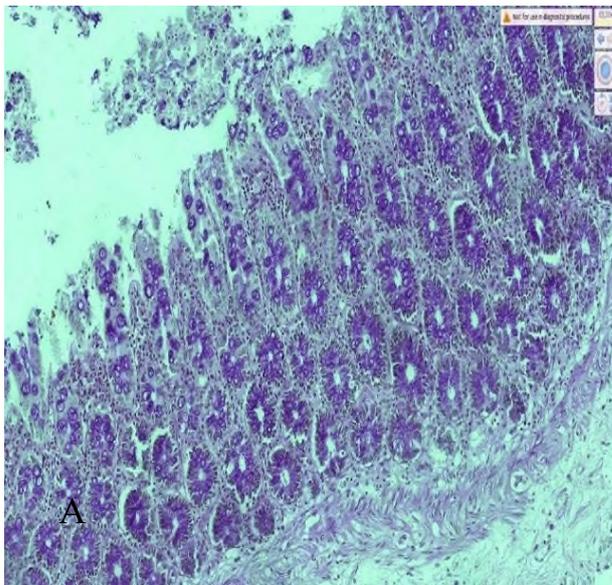


Рис. 3.3.38. Неовагина. 10 год наблюдения. На поверхности крипт экзоэндокриноциты в состоянии деструкции и десквамации (А). В более глубоких слоях сохранены железистые клетки. Умеренная лимфоцитарная инфильтрация стормы крипт (Б). Окраска ГЭ. Увел.Х200.

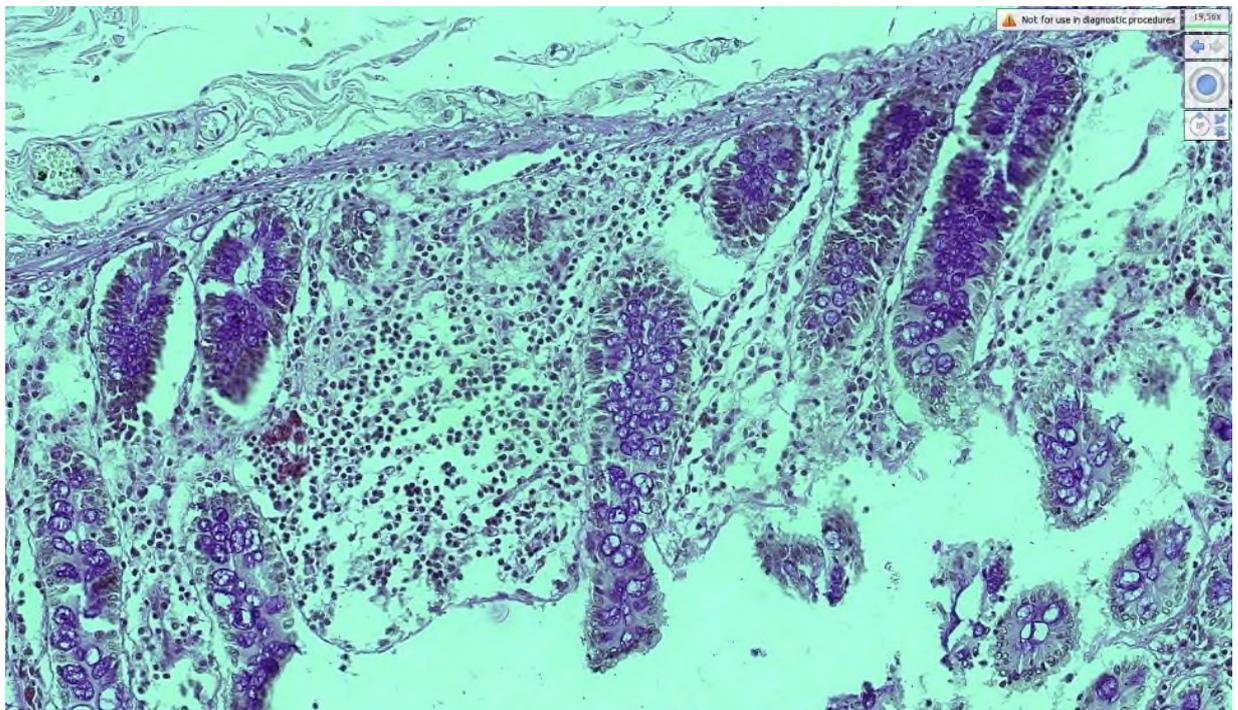


Рис. 3.3.39. Неовагина. 10 год наблюдения. Большие очаги распада крипт. Обильная воспалительно-клеточная инфильтрация слизистой оболочки. Окраска ГЭ. Увел.Х200.

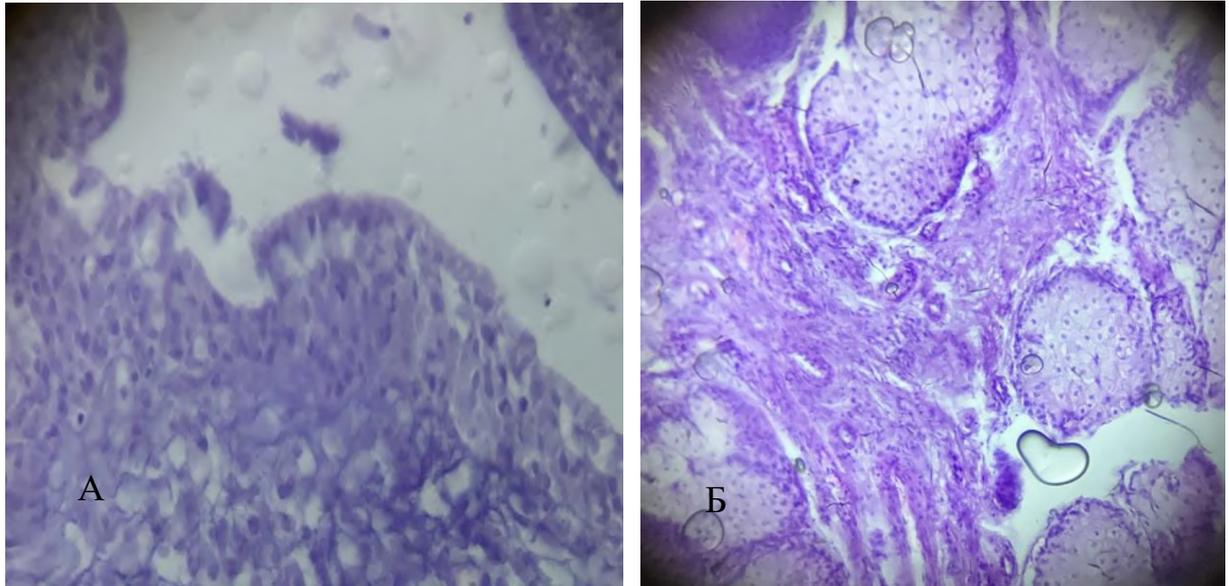


Рис. 3.3.40. Неовагина. 10 год наблюдения. Вакуолярная дистрофия и некроз клеток однослойного призматического эпителия слизистой оболочки (А). Очаговая трансформация однослойного призматического эпителия в многослойный плоский неороговевающий эпителий. Поверхностные клетки в состоянии гиперкератоза (Б). Окраска ГЭ. Увел.Х200.

ГЛАВА IV. МУЛЬТИПЛЕКСНАЯ КОНФОКАЛЬНАЯ МОРФОМЕТРИЯ НЕОВАГИНЫ

Для проведения мультиплексной конфокальной морфометрии неовагины были взяты микрообразцы ($n=146$), подготовленные для изучения динамического морфометрического исследования ткани сигмовидной кишки, используемой для пластики по созданию искусственного влагалища. При морфометрическом исследовании использовали преимущественно ГЭ, а также гистохимические методы окраски - красители ШИФФ и ШИКК. Полученные данные сканировали на NanoZoomer (REFC13140-21.S/N000198/HAMAMATSU PHOTONICS/431-3196 JAPAN) при 200-кратном увеличении для представления анализа. При измерении биоптатов из пластифицированной СО АВ из каждого материала брали по 10 микросрезов, каждый срез сканировали и усредняли. В нашем исследовании изучены морфометрические аспекты динамики стенки артифициального влагалища показатели толщины СО, ПО, МО и серозной оболочки. Кроме того, были изучены площадь, объем и поверхность бокаловидных клеток в СО, а также мы измеряли плотность желез в 1мм^2 эпителии СО неовагины.

При анализе морфометрических показателей слоев стенки искусственного влагалища установлено, что толщина СО за период наблюдения до 1 года наблюдения достигла $416,22 \pm 21,05$ мкм ($p \leq 0,01$), что в 0,87 раза больше, чем в контрольной группе ($366,27 \pm 43,21$ мкм), в период до 3 лет - $467,16 \pm 11,21$ мкм ($p \leq 0,05$) (0,78 раза больше) и более чем в 10 лет наблюдения она составила $301,15 \pm 13,11$ мкм ($p \leq 0,05$) в было отмечено, что в этот период она недостоверно снижалась (1,25 раза меньше), по сравнению с контрольной группой (Рис.4.1.1., 4.1.2).

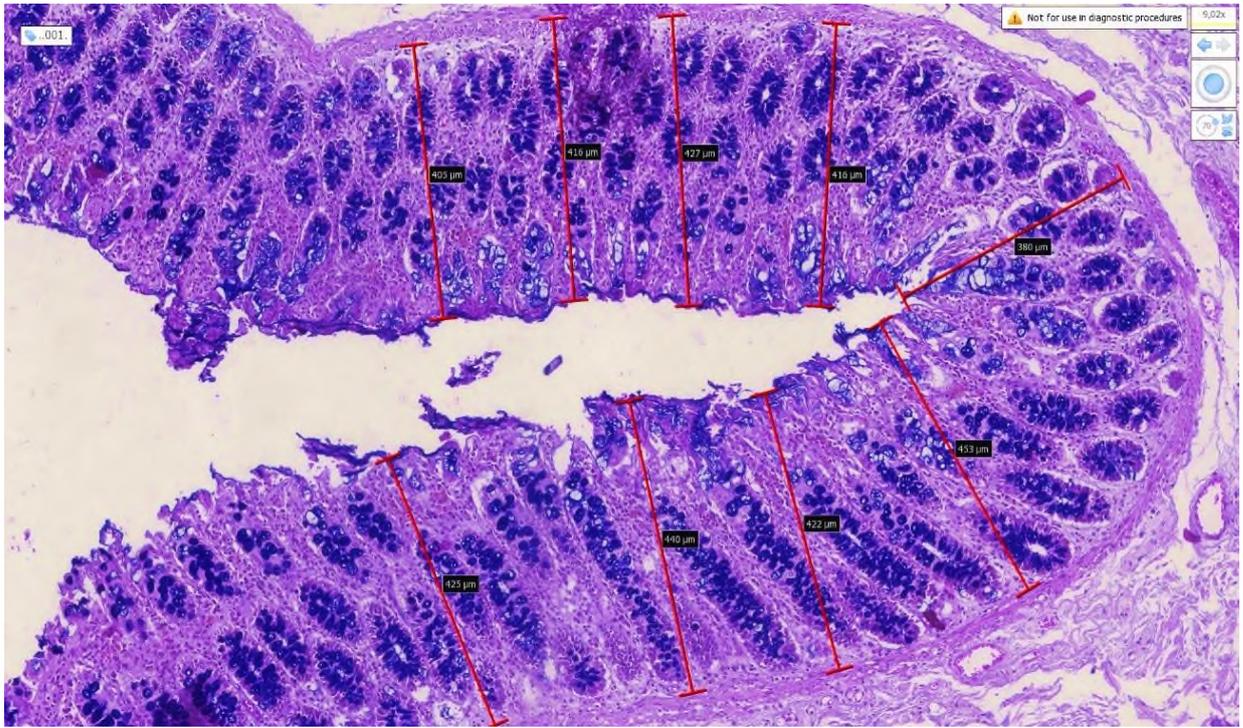


Рис. 4.1.1. Морфограмма толщины слизистой оболочки искусственного влагалища. NanoZoomer (REFC13140-21.S/N000198/НАМАМАТСУ PHOTONICS/431-3196 JAPAN) был отсканирован. Краска ШИФФ. Размер 4x10.

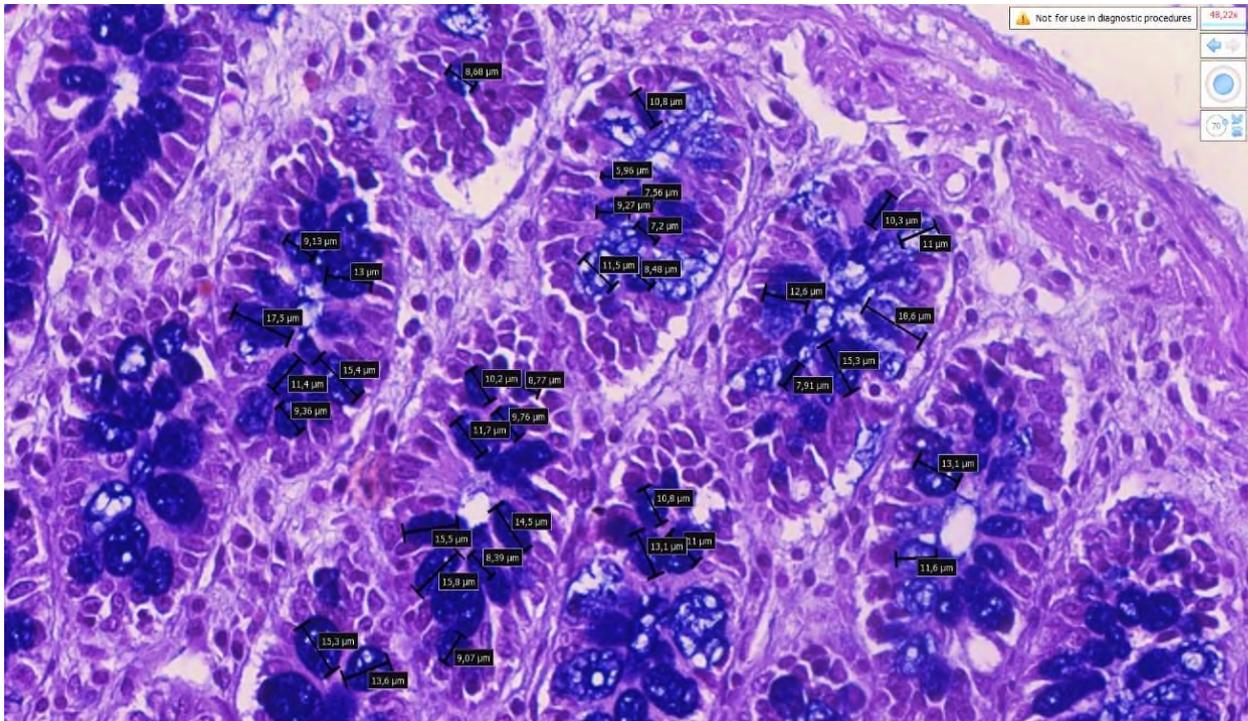


Рис. 4.1.2. Морфограмма железистого эпителия искусственной слизистой оболочки влагалища. NanoZoomer (REFC13140-21.S/N000198/НАМАМАТСУ PHOTONICS/431-3196 JAPAN) был отсканирован. Краска ШИФФ. Размер 4x10.

Толщина ПО неовагины в контрольной группе составила в среднем $38,41 \pm 1,16$ мкм, достоверно увеличилась до $44,69 \pm 1,89$ мкм ($p \leq 0,05$) в 0,85 раза за 1-летний период наблюдения. За период 1- 3 лет в группе наблюдения эти показатели достигли $63,57 \pm 2,21$ мкм (рост в 0,60 раза), а за 4-10-летний и более период наблюдения - $41,57 \pm 1,73$ мкм ($p \leq 0,05$), что является недостоверным снижением в 0,92 раза по сравнению с контрольной группой и в 1,52 раза по сравнению с 3-летней группой наблюдения (рис.4.1.3).

Морфометрические показатели МО стенки АВ были следующими. За весь период наблюдения до 1 года было отмечено, что мышечный слой уменьшился в 1,06 раза по сравнению с контрольной группой ($1869,153 \pm 259,16$ мкм) и составил $1751,102 \pm 154,21$ мкм ($p \leq 0,1$). За период наблюдения до 1- 3 лет МО наоборот утолщалась и увеличивалась в 0,84 раза по сравнению с контрольной группой, и было отмечено, что за 4-10 лет нашего наблюдения произошло достоверное увеличение в 0,97 раза (Рис.4.4).

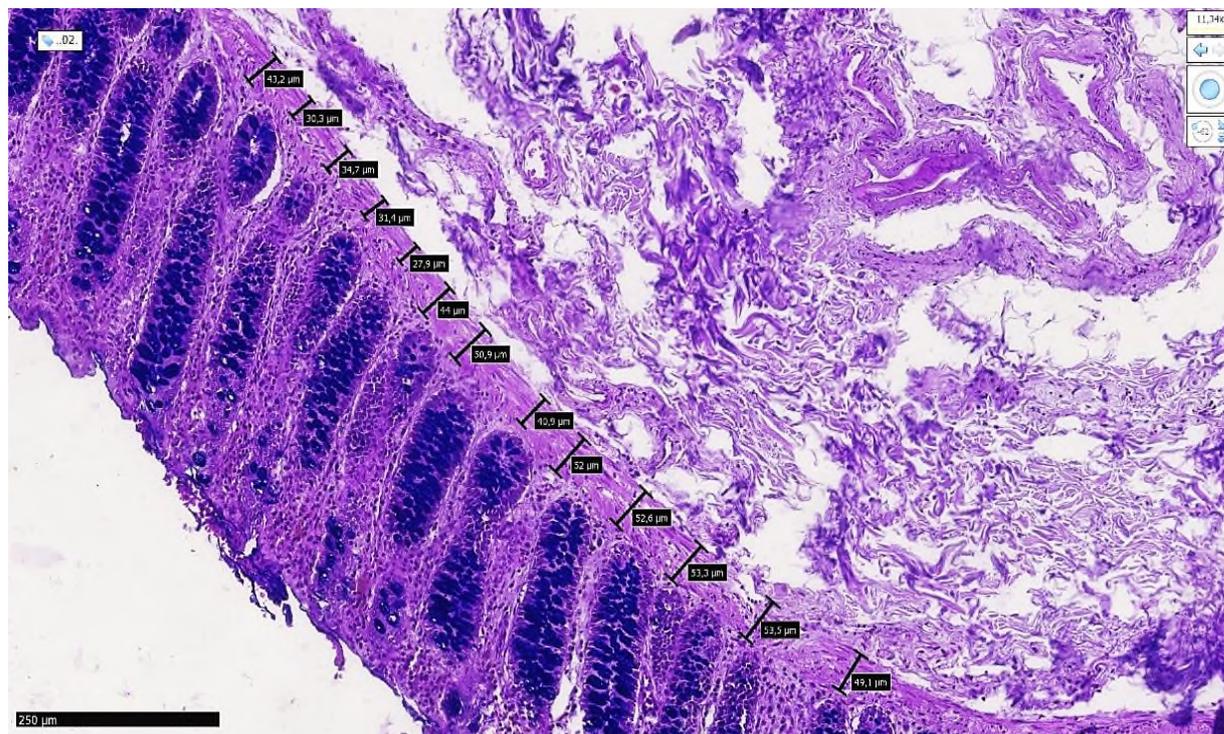


Рис. 4.1.3. Морфограмма толщины подслизистого слоя искусственного влагалища. NanoZoomer (REFC13140-21.S/N000198/НАМАМАТСУ PHOTONICS/431-3196 JAPAN) был отсканирован. Реакция ШИФФ. Размер 20x10.

Адвентициальная (серозная) оболочка (АО) неовагины достигло $134,09 \pm 11,05$ мкм ($p \leq 0,05$) за весь период наблюдения до 1 года, что, как было установлено, достоверно увеличилось в 0,91 раза по сравнению с контрольной группой ($122,16 \pm 29,13$ мкм) ($p \leq 0,01$). За 1-3-летний период нашего наблюдения было установлено, что этот показатель увеличился в 0,79 раза, а за 4-10-летний период - в 0,86 раза по сравнению с контрольной группой (Рис.4.1.4).

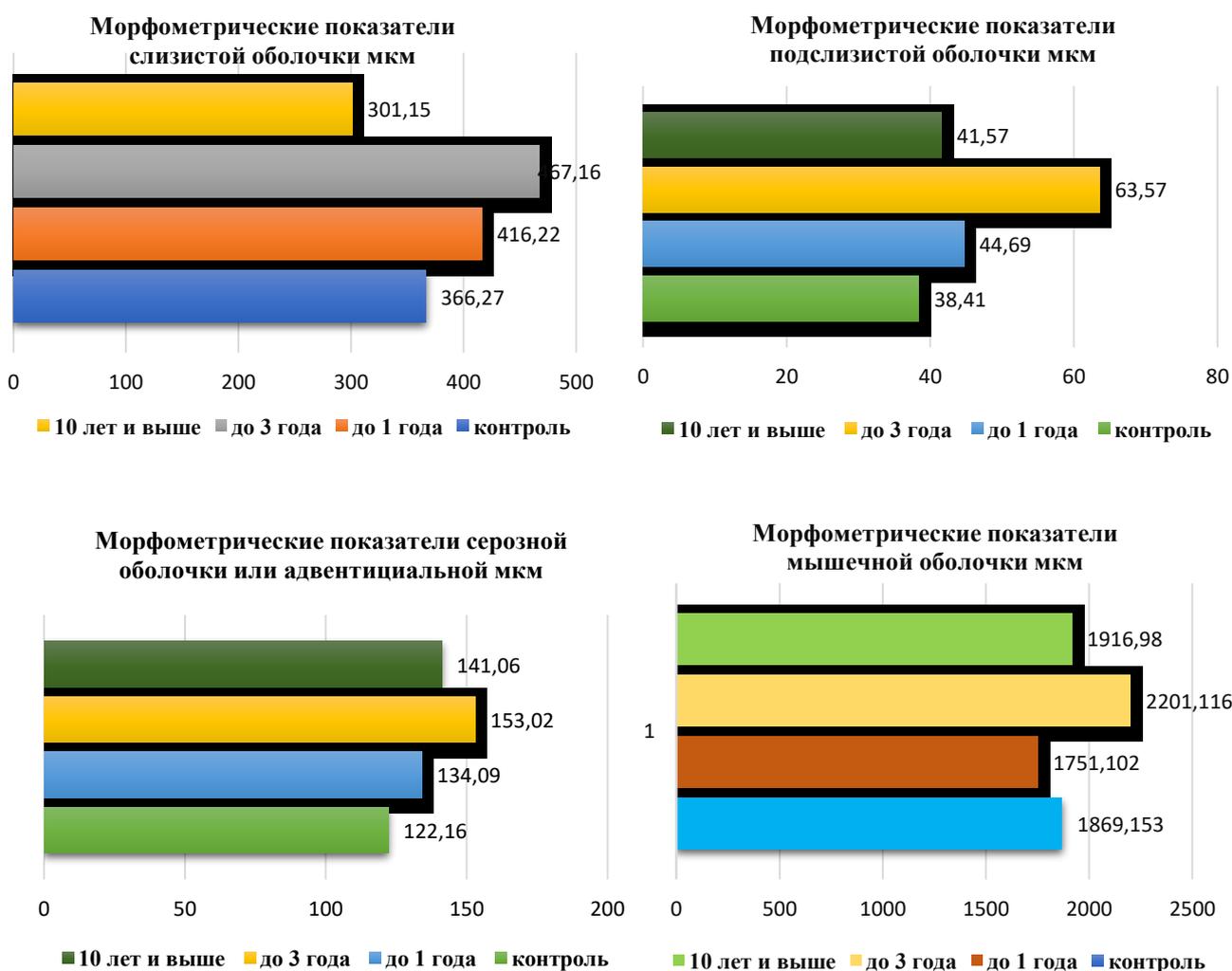


Рис. 4.1.4. Морфометрические показатели стенки неовагины в различные периоды наблюдения

Проанализировано количество БК в крипте. Для этого для определения объемной плотности бокаловидных клеток измеряли процент площади собственной пластинки СО, занимаемой окрашенными структурами (ШИФФ-

реакция). Составная часть в БК определялась по интенсивности ШИК-реакции соответственно. Для выравнивания и уточнения разницы гистохимической реакции ее нормировали по интенсивности окрашивания смежных участков соединительной ткани. Морфометрическое исследование сканировано с применениями NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/НАМАМАТСУ PHOTONICS/431-3196 ЯПОНИЯ) и использована программа QuPath-0.5.0+ImageJ (W.Rasband.2011).

Таблица 4.1. Морфометрические показатели бокаловидных клеток предварительно сформированного эпителия кишечника во неовагины

Срок (год)	Площадь клетки (мкм)	Объем клетки (мкм ³)	Поверхность клетки (мкм ²)
контроль	18,9	6751,26	357,21
До 1 года	21,8*	10360,23**	475,24*
До 3 года	23,9*	13651,91**	571,21*
10 лет и выше	13,3 [^]	2352,64 ^{^^}	176,89 ^{^^}

Примечание: $p \leq 0,05$, $p \leq 0,01^*$, $p \leq 0,1^{**}$; $p \geq 0,05$, $p \geq 0,01^{\wedge}$, $p \geq 0,1^{\wedge\wedge}$

Когда был проведен анализ морфометрических показателей площади, объема и поверхности бокаловидных клеток, площадь клеток на 1 год в группе наблюдения составила 21,8 мкм² ($p \leq 0,05$) и по сравнению с контрольной группой (18,9 мкм²) увеличилась в 0,86 раза, через 1- 3 года этот показатель увеличился на 23,9 мкм² ($p \leq 0,05$) (в 0,79 раза больше), а через 4-10 лет он составил 13,3 мкм² ($p \geq 0,05$) и достоверно показал снижение в 1,42 раза (см. таблицу 4.1) (рис.4.1.5).

Объем бокаловидных клеток в контрольной группе составил 6751,26 мкм³. Было отмечено, что за 1 год существования группы наблюдения этот показатель увеличился до 10360,23 мкм³ ($p \leq 0,1$), (в 0,65 раза), а за 1-3 года - до 13651,91 мкм³ ($p \leq 0,1$) (в 0,49 раза) соответственно. За 4-10 лет наблюдения в группах объем бокаловидных клеток показал достоверное снижение по

сравнению с контрольной группой, аналогично их площади, и уменьшился в 2,01 раза, составив 2352,64 мкм³ ($p \geq 0,1$) (см. таблицу 4.1).

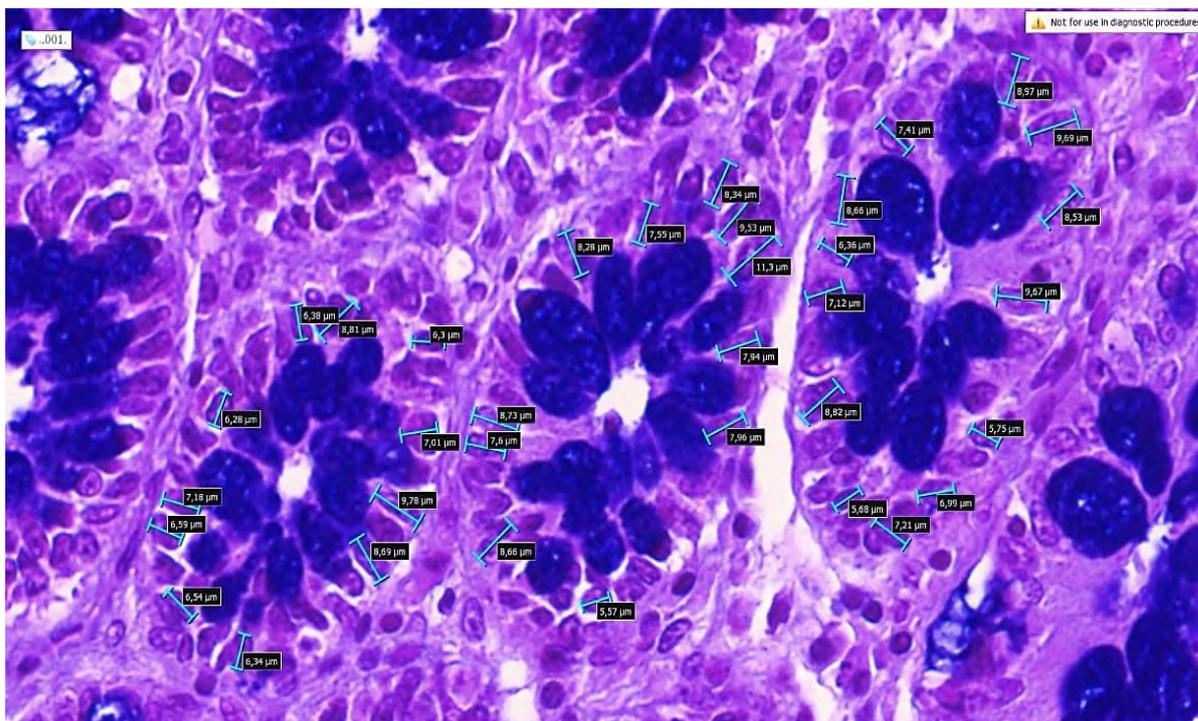


Рис. 4.1.5. Морфограмма железистого эпителия слизистой оболочки искусственного влагалища с измеренными ядрами и изображениями размеров. Отсканировано на NanoZoomer (REFC13140-21.S/N000198/НАМАМАТСУ PHOTONICS/431-3196 JAPAN). Краска ШИФФ. Размер 4x10.

Морфометрические показатели поверхности БК составили 357,21 мкм² в контрольной группе, показав достоверное увеличение на 475,24 мкм² ($p \leq 0,05$) (в 0,75 раза больше) на 1 год в группе наблюдения и на 571,21 мкм² ($p \leq 0,05$) (в 0,62 раза больше) через 1-3 года. Но за 4-10 лет нашего наблюдения эти показатели были достоверно снижены до 176,89 мкм² ($p \geq 0,1$), (менее чем в 2,01 раза). Это связано с разрушением БК, опорожнением цитоплазмы, атрофией и функциональной недостаточностью в результате гиперфункций и гиперсекреции на ранних стадиях нашего наблюдения (рис.4.1.6., 4.1.7).

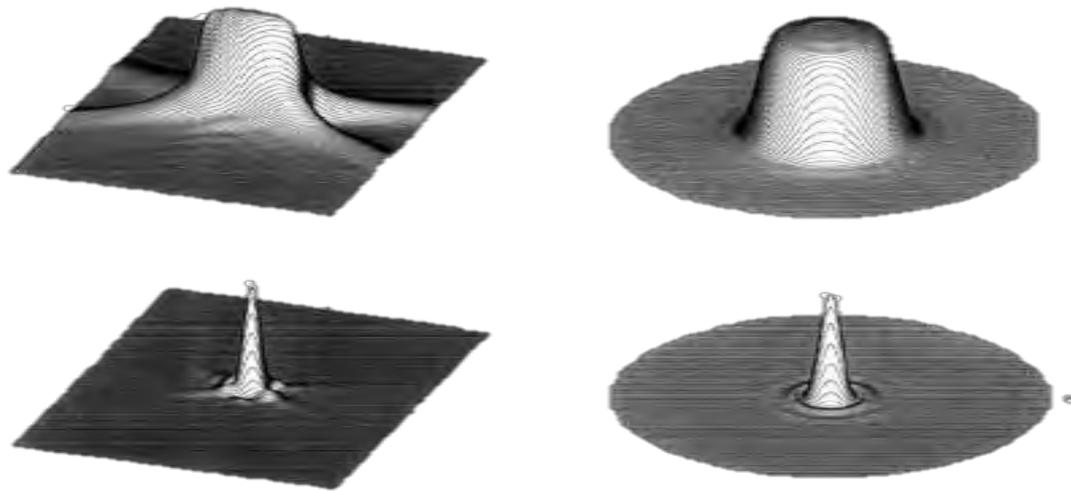


Рисунок 4.1.6. Конфокальный вид формируется с помощью примеров, представленных на этом изображении, для создания трехмерного пространственного рисунка в слизистой оболочке неовагины.

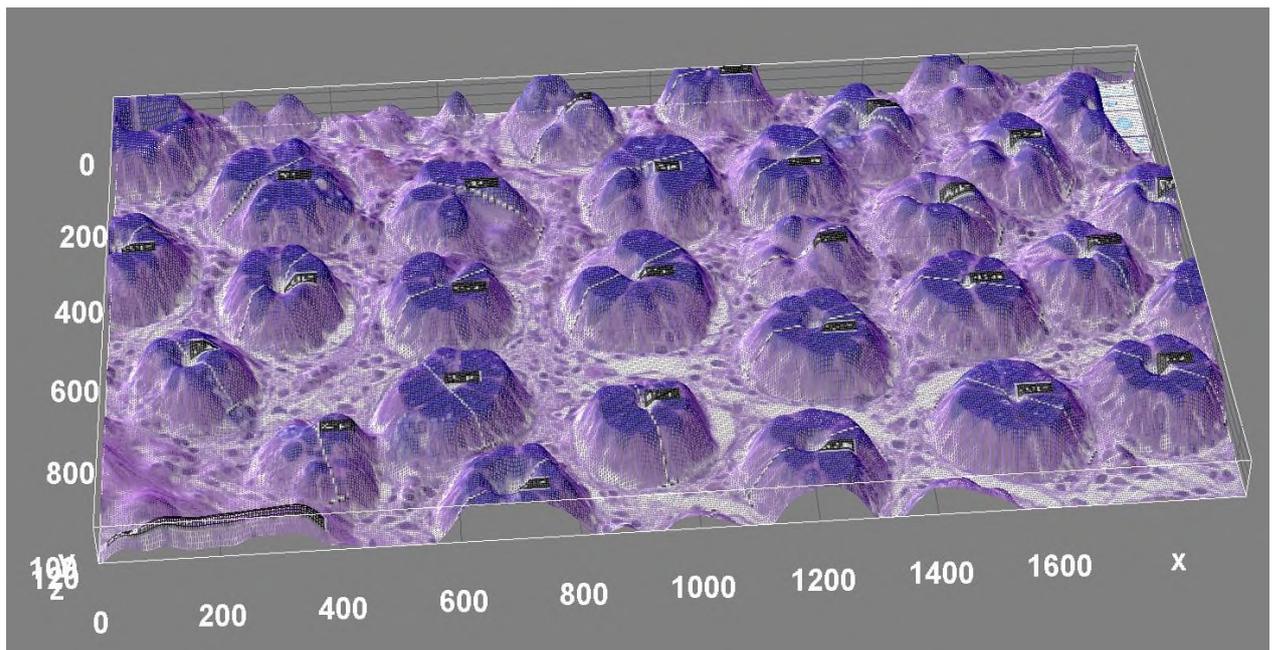


Рисунок 4.1.7. Слизистая оболочка искусственного влагалища.

Морфограмма участков железистых структур трехмерным конфокальным морфометрическим методом. NanoZoomer (REFC13140-21.S/N000198/НАМАМАТСУ PHOTONICS/431-3196 JAPAN) оснащен сканером. Загружена в программу QuPath-0.5.0- ImageJ и была измерена пространственная структура.

Таким образом, в течение 1-3 лет морфометрические показатели площади, объема и поверхности БК увеличиваются, что свидетельствует о том, что их активность находится на высоком уровне. Но через 10 лет параметры клеток резко снизились, что свидетельствует об ослаблении процесса адаптации и деградации тканей.

Согласно морфометрическим показателям, плотность желез по отношению к $1 \text{ мм}^2 \text{ СО}$ в контрольной группе составила в среднем $5,51 \pm 1,54\%$ (рис.4.1.8, 4.1.9., 4.1.10). Было обнаружено, что у группы за 1 год наблюдения этот показатель в среднем составил $6,01 \pm 1,54\%$ ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой, которая была в 0,91 раза выше, и достоверно выросла в 0,70 раза за 3 года. В 3 группах нашего наблюдения за 10 лет плотность резко снизилась (в 1,14 раза) и составила в среднем $4,81 \pm 1,23\%$ ($p \leq 0,1$) (рис.4.1.8).

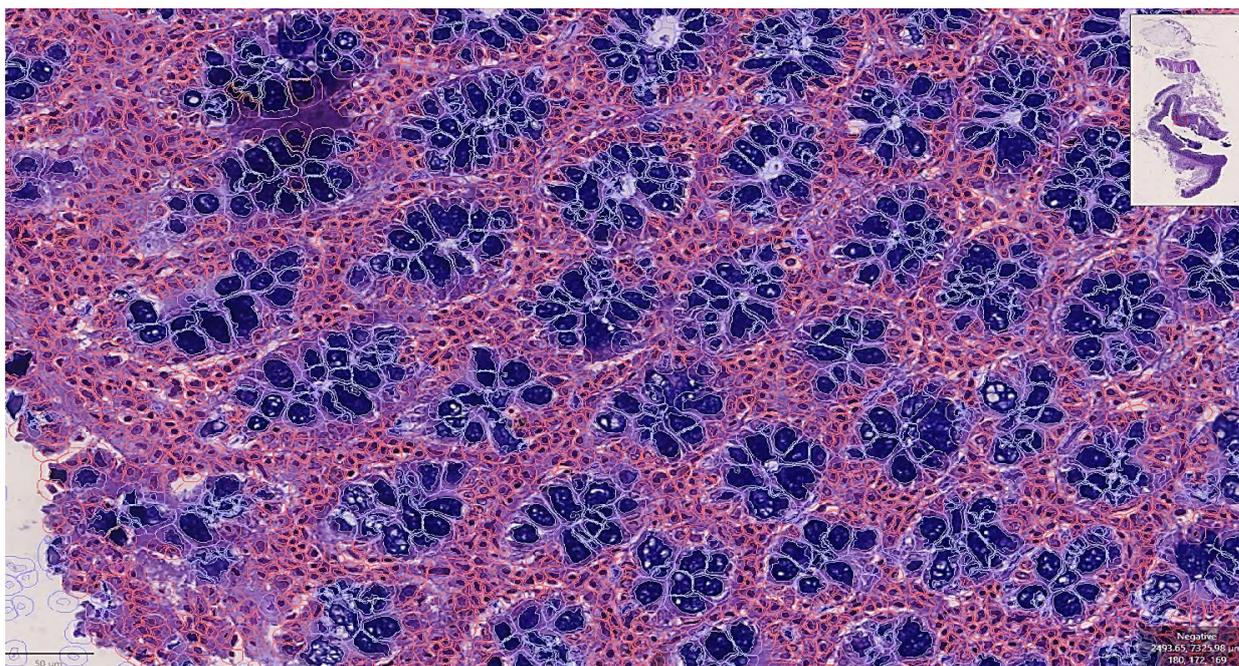


Рис. 4.1.8. Морфограмма, показывающая количество клеток слизистой оболочки неовагины на 1 мм^2 поверхности. Отсканировано на NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/НАМАМАТСУ PHOTONICS/431-3196 ЯПОНИЯ). Краска ШИФФ. Размер 20x10.

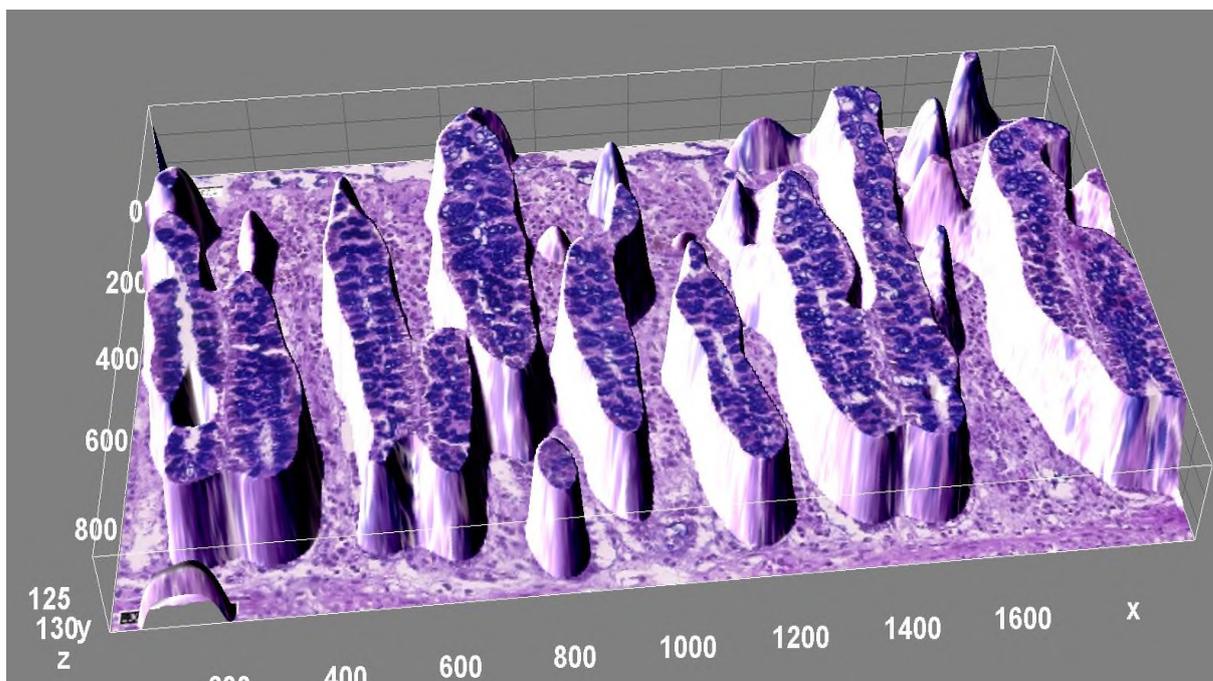


Рисунок 4.1.9. Слизистая оболочка искусственного влагалища. Трехмерная конфокальная морфометрическая морфограмма, показывающая размер желез в ткани неовагины. NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/НАМАМАТСУ PHOTONICS/431-3196 ЯПОНИЯ) оснащенный сканером был загружен в программу QuPath-0.5.0- ImageJ, а также была измерена пространственная структура.

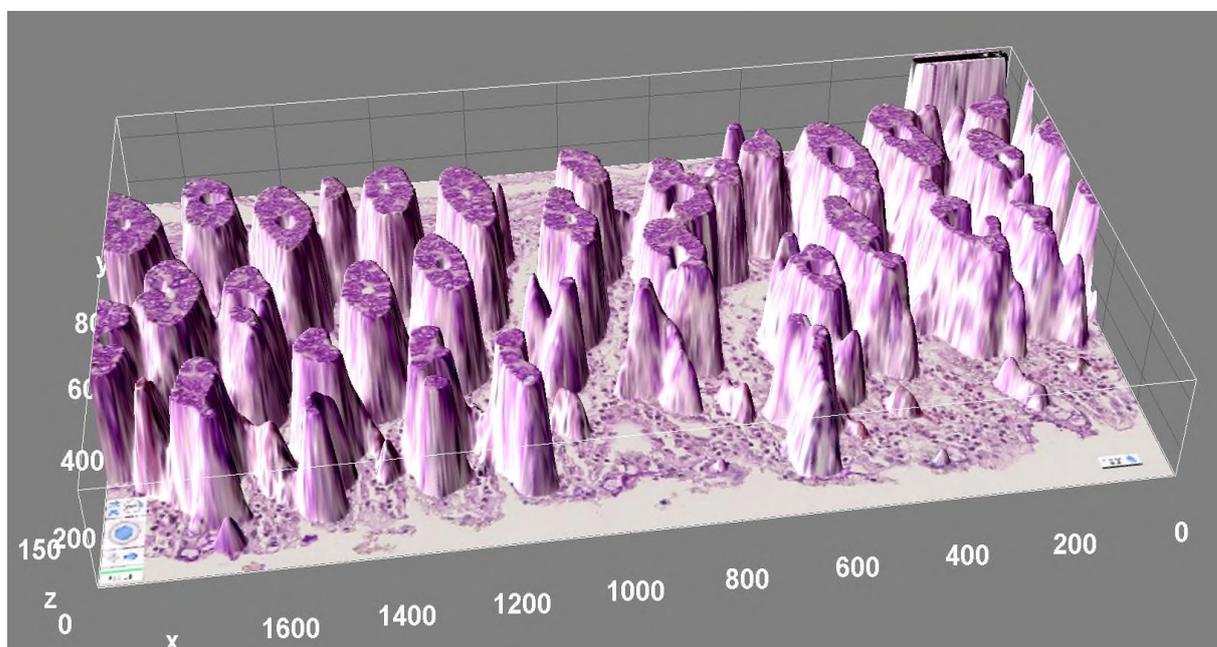


Рисунок 4.1.10. Слизистая оболочка искусственного влагалища. Трехмерная конфокальная морфометрическая морфограмма, показывающая размер желез в ткани неовагины. NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/НАМАМАТСУ PHOTONICS/431-3196 ЯПОНИЯ)

оснащен сканером, был загружен в программу QuPath-0.5.0- ImageJ, а также была измерена пространственная структура.

Высота желез в СО неовагины через 1 год наблюдения составила $204,73 \pm 19,69$ мкм ($p \leq 0,05$), увеличившись в 0,89 раза, а через 1-3 года наибольшее значение составило $266,14 \pm 25,59$ мкм ($p \leq 0,05$), увеличившись в 0,68 раза (рис.4.1.11). В контрольной группе высота желез составляла в среднем $183,14 \pm 13,66$ мкм. В наших 4-10 летних группах наблюдения после образования неовагины высота желез в СО резко снизилась, составив $122,84 \pm 19,69$ мкм ($p \leq 0,01$) и уменьшившись в 1,49 раза (рис.4.11., 4.13).

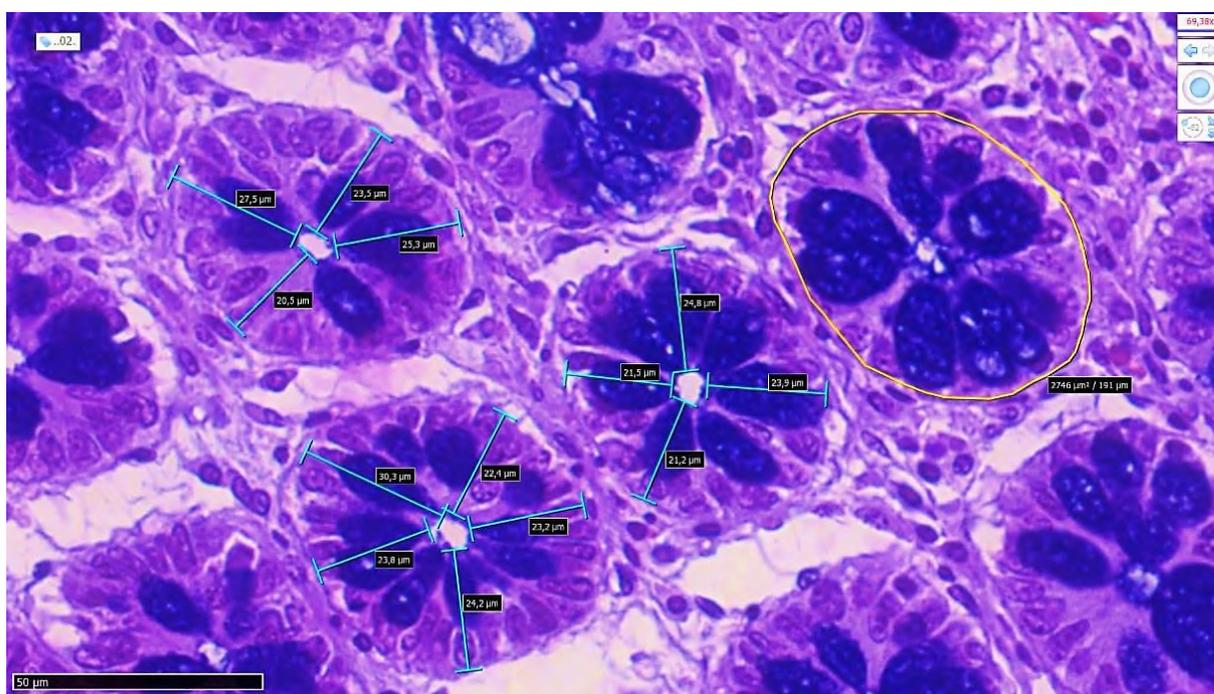


Рис. 4.1.11. Морфограмма размеров эпителиальных клеток желез слизистой оболочки неовагины. Отсканировано на NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/НАМАМАТСУ PHOTONICS/431-3196 ЯПОНИЯ). окраска ШИФФ реактивом. Размер 20x10.

Диаметр желез в СО неовагины незначительно увеличился в диаметре за 1 год наблюдения в группе наблюдения (рис.4.12), в среднем на $77,98 \pm 1,13$ мкм ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой (в среднем на $71,85 \pm 1,17$ мкм), что в 0,92 раза больше. За 1-3 лет нашего наблюдения было зафиксировано максимальное значение диаметра этого показателя — $101,38 \pm 1,38$ мкм ($p \leq 0,05$) и увеличилось в 0,70 раза по сравнению с контрольной группой. Через 4-10 лет и позже железы в слизистых оболочках

неовагины уменьшились в диаметре, составив в среднем $54,58 \pm 0,77$ мкм ($p \leq 0,01$), и достоверно уменьшились в 1,31 раза (рис.4.1.12., 4.1.13).

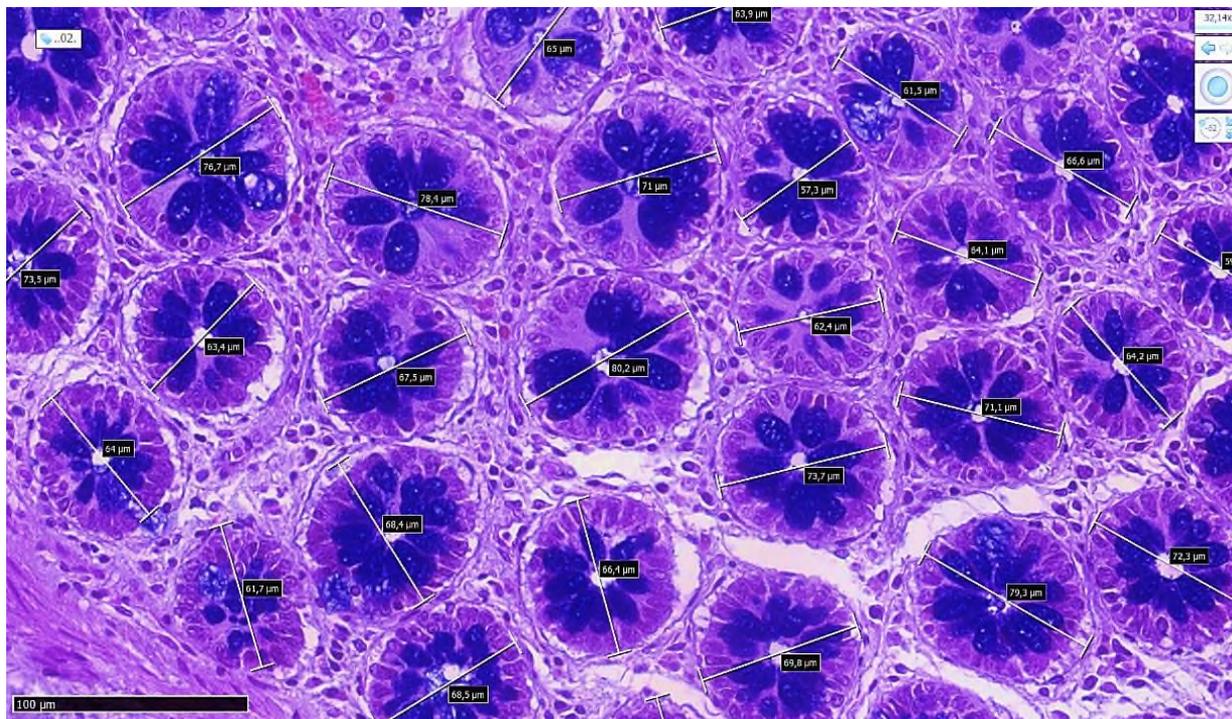


Рис. 4.1.12. Морфограмма размеров диаметра железистых структур неовагины. Отсканировано на NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/НАМАМАТСУ PHOTONICS/431-3196 ЯПОНИЯ). Краска ШИФФ. Размер 4x10.

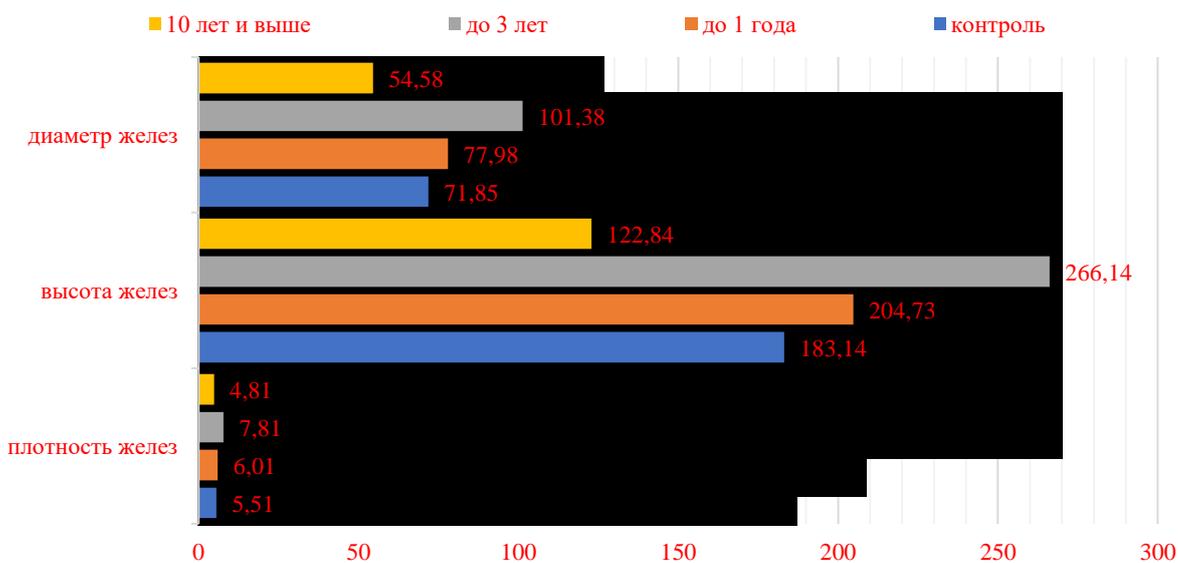


Рис. 4.1.13 Морфометрические показатели желез слизистой оболочки неовагины

РЕЗЮМЕ

Таким образом, в периоды 1-3 года наблюдения отмечалось увеличение плотности на 0,91 раза, высоты на 0,89 раза и диаметра желез на 0,92 раза по сравнению с контролем. Это свидетельствует об активности процесса адаптации. Через 3 года наблюдения отмечалось увеличение плотности и диаметра желез на 0,70 раза, а высоты на 0,68 раза по сравнению с контролем. Данные показатели засвидетельствовали о гипертрофии и гиперплазии желез.

Через 4-10 лет и позже обнаружилось значительное снижение всех показателей с последующей деградацией и функциональными нарушениями. Плотность расположения желез уменьшилась на 1,14 раза, высоты на 1,49 раза и диаметр желез на 1,31 раза по сравнению с контролем. Это признак длительных хронических изменений и снижения процесса адаптации приводящим к атрофическим изменениям СО неовагины.

По данным морфометрических изменений обнаружено в результате изменения топического расположения СО происходит морфологическая адаптация в динамике тканевой аккомодации СО, АВ созданного из сигмовидной кишки. Развитие процессов гипертрофии, гиперплазии, дисплазии, увеличение размеров секреторных клеток, являющихся активными клетками СО, происходит в течение 1-3 лет. В последующий период установлено, что хроническое гиперфункциональное состояние вызывает изменение размеров и формы за счет метаплазии клеток и атрофии СО в период 4-10 лет. Установлено, что секреторные вакуоли БК, подвергшиеся наибольшему морфофункциональному стрессу, через 1-3 года появляются в виде крупных темных базофилов, а в период 4-10 лет эти показатели снижаются, размеры секреторных вакуолей и клеточных включений уменьшилось, а количество клеток, выявляемых при морфометрических исследованиях, увеличилось (см. табл. 4.2). В результате гиперфункциональности СО в течение первого года она характеризуется увеличением высоты клеток паренхиматозных желез и количеством мезенхимальных клеток (см. табл. 4.3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Агенезия влагалища является врожденным патологическим состоянием, в котором наблюдается полное недоразвитие влагалища. Она чаще наблюдается в рамках СМРКН. Это состояние связано с пороком развития Мюллерова протока, который встречается примерно на каждые 1/4000-10000 родов [49; с-48-52]. Такие пациентки часто встречаются в подростковом возрасте с жалобами на аменорею. Около 15% пациенток, поступающих в гинекологическую поликлинику с жалобами на аменорею, имеют СМРКН [40; с-28]. СМРКН является одним из наиболее частых показаний к неовагинопластике. Другими показаниями к реконструкции неовагины являются клоака, интерсексуальные расстройства и приобретенные случаи потери влагалища в результате экзентерации таза по поводу злокачественных опухолей или послеродового некроза.

На сегодняшний день описано множество оперативных и неоперативных методов вагинальной конструкции. Неоперативным методом (техника Франка), используемым для рудиментарного влагалища, является серийная дилатация влагалища [49; с-48-52]. Эти методы требуют длительной дилатации и стентирования для предотвращения закрытия канала. Было показано, что использование изолированных сегментов кишечника обеспечивает отличные результаты, обходя необходимость в регулярном расширении и обеспечивая естественную смазку [48; с-167-171].

В двух исследованиях, описывающих эпителий неовагин, созданных с помощью техники Веккьетти, оценивались только цитологические данные. Первое исследование было проведено в течение первого и второго месяца после операции и показало наличие воспалительных и паракератотических клеток другое исследование, проведенное через 2–12 лет после операции, продемонстрировало что СО неовагин, полученных методом Веккьетти, была сопоставима со слизистой оболочкой нормального влагалища [49; с-48-52]. В работе исследователей проанализированы биопсии, исследованные с помощью световой, сканирующей и просвечивающей электронной

пороками развития половых органов и повышения возможностей своевременной профилактики осложнений.

Исходя из цели мы перед собой поставили задачи: Изучение факторов, способствующих метапластическим изменениям снижению клеточной активности после реконструкции неовагины; Определить клеточные и тканевые изменения на различных стадиях адаптации стенки артифициального влагалища; Оценка уровня морфологических и функциональных изменений в ткани артифициального влагалища с помощью гистохимических методов; Провести анализ долгосрочных эффектов на клеточный состав СО в АВ для предотвращения возможных осложнений.

Объектом и предметом исследования являлось ретроспективный анализ изучены 202 истории, 146 биопсийного материала и 56 цитологического материала больных с пролапсом АВ, а также материалы 38 здоровых женщин была выбрана в качестве контрольной группы.

Кишечная вагинопластика хорошо охарактеризованная процедура с использованием сегмента толстой или тонкой кишки на ножке. Она часто используется при агенезии влагалища, операции по подтверждению пола от мужчины к женщине, когда недостаточно кожи фаллоса, или ревизии после неудачи первичной реконструкции. В нашем исследовании описывается использование сегмента толстой кишки на ножке для реконструкции влагалища после сильной компрессии первоначальной реконструкции.

Применение кишечной вагинопластики имеет ряд преимуществ, в том числе длину, диаметр, аксиальную ориентацию вагинального канала, естественную смазку и отсутствие необходимости серийной дилатации после операции. Недостатки включают продолжающееся образование густой слизи, будущий риск колита и возможного рака толстой кишки. Главной проблемой здесь являются артерии ножки во время первоначальной резекции новообразований. Недавний систематический обзор кишечной вагинопластики предполагает, что реконструкция влагалища с помощью сегментированного сегмента кишечника позволяет создать

самосмазывающуюся неовагину, имеет низкий уровень осложнений, низкий риск реконструктивной неудачи и не требует рутинной дилатации. В литературе редко отмечается развитие симптоматического внутрипросветного поражения слизистой прямой кишки.

В наших исследованиях тоже наблюдались ряд осложнений. Обильное выделение встречались у 25,3%, дискомфорт в области половых органов 21,9%, чувство инородного тела 19,17% и тяжесть в области половых органов 33,5% пациентов.

Отвлечение ткани толстой кишки может привести к диверсионному колиту, иногда клинически сложному объекту. При сигмовидной вагинопластике сегмент кишечника отводится от фекального потока, однако не полностью дефункционализируется, поскольку оперированные субъекты способны участвовать в неовагинальном проникающем половом акте. Сообщалось о легком диверсионный колит сигмовидной неовагины [5; с-219-220, 143; с-227-230].

Неовагинальное воспалительное заболевание кишечника при исключении из схемы на длительное время у некоторых больных может развиваться воспаление СО. Этот дисфункциональный энтерит обычно вначале протекает бессимптомно, но может проявляться кровотечением и болью много лет спустя.

При цитологическом исследовании в наших группах наблюдения также отмечались воспалительные процессы в СО неовагины. Кн в контрольной группе составила 12,45%, а у пациентов в группе сравнения без пролапса оно увеличилось на 0,80 раза и с пролапсом на 0,13 раза в первой группе наблюдения. затем оно увеличивается к 3 году в группе сравнения без пролапса на 0,70 раза, с пролапсом на 0,14 раза что может быть связано с развитием воспаления или реакции на изменения в организме, но затем возвращается к исходному уровню на 10-й год. Это может указывать на временное увеличение воспаления, которое постепенно стихает.

Значит, группа с пролапсом имеет наибольшее изменение в количестве нейтрофилов, что может быть связано с более интенсивными воспалительными процессами в ранний постоперационный период, в то время как в группе без пролапса воспаление выражено умеренно и проходит быстрее.

Сравнение изменений КЛ в различных группах дает представление о динамике иммунной реакции в зависимости от состояния пациентов. КЛ в контрольной группе составила 14,68%, у пациентов в группе сравнения без пролапса оно увеличилось на 0,91 раза и с пролапсом на 0,15 раза в первой и третьей группе наблюдения. затем оно увеличивается к 3 году в группе сравнения без пролапса на 0,92 раза, с пролапсом на 0,16 раза что может быть связано с развитием воспаления или реакции на изменения в организме, но затем возвращается к исходному уровню на 10-й год.

Таким образом, В группе без пролапса изменения уровня КЛ минимальны, и он остается близким к норме на протяжении всего наблюдения, что свидетельствует о небольших, незначительных колебаниях иммунной активности. В группе с пролапсом уровень лимфоцитов сначала значительно повышается в первый год, что говорит о выраженной иммунной реакции, и затем постепенно снижается, но остается значительно выше, чем в других группах, что может свидетельствовать о продолжении воспалительных процессов или адаптации иммунной системы после операции.

КЭ в контрольной группе составила **56,74%**, у пациентов в группе сравнения без пролапса оно увеличилось на 0,83 раза и с пролапсом на 0,64 раза в первой группе наблюдения, затем оно увеличивается к 3 году в группе сравнения без пролапса на 0,77 раза, с пролапсом на 1,57 раза и в третьей группе без пролапса оно увеличилось на 0,66 раза и с пролапсом на 1,03 раза на 10-й год. Несмотря на увеличение КЭ, их уровень остается ниже, чем в контрольной и группе без пролапса, что может свидетельствовать о замедленном восстановлении или повреждении эпителиальной ткани в результате пролапса.

Кроме того, у пациенток с пролапсом АВ после операции по созданию неовагины наблюдаются значительные изменения клеточного состава в мазках. В течение 1 года преобладают воспалительные инфильтраты, через 1-3 года увеличивается количество дистрофических и гиперпластических клеток, а к 4-10 годам появляются признаки дисплазии. На протяжении всего периода наблюдения преобладают лимфоциты, указывая на хронический воспалительный процесс.

Хотя реконструкция женских половых органов с использованием толстой кишки эффективна, поскольку имеет много преимуществ, нет достоверных исследований долгосрочных осложнений и жизнеспособности ректосигмоидной вагинопластики. Однако этот хирургический метод имеет очевидные недостатки. Во-первых, это требует операции на кишечнике, которая связана с опасными осложнениями, такими как перитонит и кишечная непроходимость. Кроме того, пациенты могут страдать от осложнений, таких как свищ в месте анастомоза, выпадение влагалища и чрезмерная смазка, что заставляет пациентов часто менять прокладки [Негмаджанов Б.Б., Маматкулова М.Д 2022]. Обильные выделения из влагалища являются наиболее частым осложнением, но обычно проходят в течение 6 месяцев после операции. Известно, что кишечная непроходимость развивается в 50% случаев после операций на кишечнике, но носит временный характер. Затруднение дефекации, вызванное контрактурой вокруг анастомозируемой части кишечного сегмента, со временем исчезает. Через три месяца после операции, большинство пациентов не испытывали каких-либо затруднений. Большинство осложнений разрешились только консервативным лечением, но некоторые осложнения требуют хирургического лечения.

Возможные объясняющие факторы могут быть идентифицированы в различиях в архитектуре тканей, васкуляризации и иннервации неовагины по сравнению с нормальным влагалищем. Натальные стенки влагалища состоят из МПЭ и подлежащей собственной пластинки соединительной ткани, гладкого мышечного слоя и адвентиции, которая представляет собой плотную

соединительную ткань, сливающуюся с окружающей фасцией. Собственная пластинка и нижележащие слои соединительной ткани содержат богатое снабжение кровеносными сосудами [49; с-48-52].

Кровоснабжение натального влагалища осуществляется из влагалищной артерии, а также из вторичных ветвей маточной артерии, внутренней срамной артерии и срединной прямокишечной артерии. Поскольку матка и влагалище у больных МРХ анатомически не развиты, сеть артериальных ветвей будет явно менее разветвленной.

Неовагина сигмоидной кишки у женщин с синдромом MRKH, скорее всего, иннервируется менее интенсивно, чем при натальном влагалище; синхронное отсутствие кровоснабжения и нервной вазоактивной активности в неовагине брюшины, по нашему мнению, является подходящей интерпретацией уменьшенной толщины стенки неовагина и отсутствия складок СО. В заключение, наши результаты вносят существенный вклад в понимание механизмов, которые контролируют процесс дифференцировки хирургически созданной тазовой брюшинной неовагины в натальноподобный, МПЭ, продуцирующий гликоген, покрывающий эпителий СО влагалища.

При клиническом исследовании было определено что, часто встречаемые вид пролапса была пролапс АВ (123/146), чем пролапс СО неовагины (28/146). Нами была выявлено, что I степень пролапса неовагины встречалось у 23 больных, II степень пролапса неовагины определялось у 32, III степень пролапса неовагины у 39, IV степень пролапса неовагины у 52 больных. Можно отметить, что степени пролапса неовагины при поступлении частота III, IV степени пролапса неовагины была больше, чем остальные степени пролапса неовагины. Поздняя обращаемость за медицинской помощью пациенток привело к ухудшению степени пролапса неовагины, поэтому тяжелых степеней было больше, чем легких. И это, также связано с отсутствием специалистов данной области и в местах проживания пациенток.

Аналогичным образом, неовагины, созданные из сегментов кишечника, представляют собой слизисто-секретирующий эпителий, сохраняющий свои

характеристики в течение многих лет [Негмаджанов Б.Б., Маматкулова М.Д.,2022]. В серии из 15 пациентов с МРХ, которым было выполнено создание перитонеальной неовагины, Mhatre выполнил биопсию в 4 случаях и LM-анализ. Он описал, как и наши результаты, полную реэпителизацию через 6 месяцев МПЭ, секретирующего гликоген. Однако, учитывая гистохимический подход, принятый для идентификации клеток-предшественников, авторы пришли к выводу, что реэпителизация является результатом неопределенной метаплазии СО сигмоидной кишки, а не колонизации эпителием входа влагалища [129; с-623-625].

При гистологическом исследовании мы обнаружили морфологическую адаптацию СО неовагины: развитие процессов гипертрофии, гиперплазии, увеличение размеров секреторных клеток, являющихся активными клетками СО, которые происходит в течение 1-3 лет. В период 3-10 лет установлено, что хроническое гиперфункциональное состояние вызывает изменение размеров и формы за счет тканевой аккомодации и метаплазии СО неовагины. Установлено, что секреторные вакуоли БК, подвергшиеся наибольшему морфофункциональному стрессу, через 1-3 года появляются в виде крупных темных базофилов, а в период 4-10 лет эти показатели снижаются. Также, размеры секреторных вакуолей и клеточных включений уменьшилось, а количество клеток, выявляемых при морфометрических исследованиях, увеличилась. В период 4- 10 лет и больше отмечается постепенное усиление диспластических процессов, что указывает на начало третьей стадии компенсационных изменений — декомпенсации. В биоптате из влагалища пациенток, взятом через 8 лет после операции, выявлена выраженная дисплазия. Показало разнообразные оттенки у железистых и БК слизистой оболочки — от светло-прозрачного до тёмно-синего, что свидетельствует о формировании слизистых веществ в клетках. Синтез слизи сохранялся до конца периода наблюдений. В сравнении с первыми 1–3 годами наблюдения, через 8–10 лет после реконструктивной операции выявлено значительное снижение образования слизи в СО неовлагалища. Это подтверждается тем, что

на данной стадии диспластических процессов сформировался МПЭ с непроницаемым покровом. В ПО отмечается пикринофилия колагеновых волокон соединительной ткани и фуксинофилия мышечных волокон. Кроме того, обнаруживали склеротические изменения в мелких кровеносных сосудах. На протяжении всего периода исследования отмечались лимфо-гистиоцитарные инфильтраты в ПО. В МО отмечались очаги фуксинофилии, разрыхление мышечных волокон и дистрофические изменения гладких миоцитов.

Морфометрические данные демонстрировали, что слои стенки АВ, что достоверно увеличились. Толщина СО за период наблюдения до 1 года наблюдения увеличилась в 0,87 раза ($p \leq 0,01$), чем в контрольной группе ($366,27 \pm 43,21$ мкм), в период от 1 до 3 лет - 0,78 раза. В то же время в 10 лет наблюдения она недостоверно снижалась 1,25 раза, по сравнению с контрольной группой. Толщина ПО неовагины увеличилась до в 0,85 раза ($R \leq 0,01$) за 1-летний период, за период до 3 лет в группе наблюдения эти показатели показали рост в 0,60 раза, чем в контрольной группе. За 10-летний и более период наблюдения показатели показали недостоверное снижение в 0,92 раза по сравнению с контрольной группой и в 1,52 раза по сравнению с 3-летней группой наблюдения. Морфометрические показатели МО стенки искусственного влагалища были следующими. За весь период наблюдения до 1 года было отмечено, что мышечный слой уменьшился в 1,06 раза по сравнению с контрольной группой, за период наблюдения 1- 3 лет мышечный слой, наоборот утолщался и увеличивался в 0,84 раза и за 4-10 лет нашего наблюдения произошло достоверное увеличение в 0,97 раза.

АО неовагины увеличилось за период наблюдения до 1 года достоверно в 0,91 раза по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,01$), за 3-летний период нашего наблюдения было установлено, что этот показатель увеличился в 0,79 раза, а за 4-10-летний период - в 0,86 раза по сравнению с контрольной группой.

При изучении морфометрических показателей площади, объема и поверхности бокаловидных клеток в течение 1-3 лет увеличились, что свидетельствует о том, что их активность находится на высоком уровне. Но через 4-10 лет параметры клеток резко снизились, что свидетельствует об ослаблении процесса адаптации и дегенерации тканей.

Кроме того, мы изучили состояние и плотность расположения желез в 1 мм² слизистой оболочки в периоды наблюдения. Так за 1-3 года наблюдения отмечалось увеличение плотности на 0,91 раза, высоты на 0,89 раза и диаметра желез на 0,92 раза по сравнению с контролем. Это свидетельствует об активности процесса адаптации. Через 1-3 года наблюдения отмечалось увеличение плотности и диаметра желез на 0,70 раза, а высоты на 0,68 раза по сравнению с контролем. Данные показатели засвидетельствовали о гипертрофии и гиперплазии желез. Через 4-10 лет и позже обнаружилось значительное снижение всех показателей с последующей дегенерацией и функциональными нарушениями. Плотность расположения желез уменьшилась на 1,14 раза, высоты на 1,49 раза и диаметр желез на 1,31 раза по сравнению с контролем. Это признак длительных хронических изменений и снижения процесса адаптации приводящим к атрофическим изменениям слизистой оболочки неовагины.

Очевидно, что необходим дифференцированный подход к прогнозу приживаемости искусственного влагалища, образованного из толстой кишки и развития осложнений, оценивающий индивидуальные риски больного. Результаты этого исследования, наряду с другими клинико-морфологическими характеристиками трансформаций эпителиальных клеток в неовагине, созданной из сигмовидной кишки, вероятно, дадут новую информацию. Эти данные имеют решающее значение для понимания фундаментальных аспектов развития осложнений, улучшения клинической стадии и выявления пациентов с врожденными аномалиями половых органов, пригодных для наблюдения или активной терапии, а также для своевременной профилактики осложнений.

Вагинопластика сигмовидной кишки является безопасной и приемлемой процедурой для лечения пациентов с агенезией влагалища с приемлемыми косметическими результатами и частотой осложнений. Предлагаемый вид вагинопластику сигмовидной кишки как лучший метод лечения из-за ее большого просвета, толстой стенки, устойчивой к травмам, адекватной секреции, позволяющей смазывать, не требующей длительной дилатации, и короткого времени восстановления.

В первые годы наблюдений, спустя год после операции, у пациенток не было обнаружено признаков, указывающих на многослойную плоскоклеточную метаплазию СО влагалища, что, вероятно, указывает на сохранение эпителия энтодермального типа. Однако в период наблюдений от 4 до 10 лет отмечено быстрое развитие тканевой адаптации, сопровождающееся многократным образованием плоскоклеточного эпителия.

В целом, новая СО выглядела плоской, поскольку не были идентифицированы "морщины влагалища", которые определялись по поперечным влагалищным складкам или наличию продольных гладкомышечных волокон и венозных сплетений под СО обычного влагалища. Эпителиальная поверхность, по-видимому, состояла из уплощенных полигональных базальных эпителиальных клеток, все они были одинакового размера и, по-видимому, такого же размера, как и в нормальных влагалищах молодых девушек, а типичный чешуйчатый вид обычного влагалища часто характеризуется отсутствием тесных связей между границами клеток.

Основываясь на ограниченных доказательствах ретроспективных исследований, кишечная неовагинопластика, по-видимому, является безопасной процедурой с небольшим количеством периоперационных и послеоперационных осложнений. Важно, чтобы все пациенты были проинформированы об осложнениях неовагинального кишечника, например, диверсионном неовагините, и регулярное медицинское наблюдение рекомендуется для мониторинга симптомов и проверки этих осложнений.

Вагинопластика сигмовидной кишки является безопасной и приемлемой процедурой для лечения пациентов с агенезией влагалища с приемлемыми косметическими результатами и частотой осложнений. Мы предлагаем вагинопластику сигмовидной кишки как лучший метод лечения из-за ее большого просвета, толстой стенки, устойчивой к травмам, адекватной секреции, позволяющей смазывать, не требующей длительной дилатации, и короткого времени восстановления.

Проведенные исследования выявили существенные структурно-функциональные изменения, затрагивающие структурно-функциональные единицы, уровень клеточной дифференцировки и их синтетическую активность. Однако эти изменения происходят неравномерно на разных уровнях. Независимо от тяжести реактивных изменений, все они следуют трехфазному процессу, который в конечном итоге приводит к аккомодации тканей кишечного эпителия.

Эти изменения в стенках неовлагалища подтверждают адаптивно-вариативные механизмы искусственного влагалища и расположение трансплантированной сигмовидной кишки. Хотя наблюдается устойчивость гистогенетического типа и стабильное присутствие кишечного эпителия сигмовидной кишки, это состояние требует повышенного онкологического внимания на более поздних этапах функционирования неовагины.

ВЫВОДЫ

В стенке искусственного влагалища активность клеток значительно возрастает вследствие усиления гипертрофии и гиперплазии слизистой оболочки до 1 года в 0,87 раза и в 1–3 года в 0,78 раза по сравнению с контролем. Однако в 4–10 лет отмечается снижение активности клеток в 1,25 раза, что связано с адаптационной перестройкой тканей и метаплазией.

Установлено, что в первые 3 года после операции толщина слизистого слоя достоверно увеличивается в 0,78 раза, подслизистого в 0,60 раза, мышечного в 0,84 раза, а адвентициального в 0,79 раза на фоне адаптационных изменений стенки искусственного влагалища. Однако через 10 лет отмечаются признаки атрофии слизистой оболочки, а толщина мышечного и серозного слоев уменьшается в 1,14 и 1,08 раза соответственно по сравнению с предыдущими группами.

У пациенток с выпадением искусственного влагалища через год после операции наблюдались воспалительные и дистрофические изменения, через три года гиперплазия и гиперхромия в базальных клетках, а через 10 лет в отдельных эпителиальных клетках обнаруживаются гиперхромные ядра и появляются двуядерные клетки.

Цитологические исследования мазков у женщин с неовагиной показали значительные колебания ЯЦС в разных слоях эпителия у женщин с неовагиной изменяясь до 2,25 раз по сравнению с контрольной группой. Изменения в структуре клеток слизистой оболочки, выражаются повсеместным рельефным преобладанием парабазальных клеток, дистрофические изменения, а также гиперплазия и дисплазия в базальном и парабазальном слоях, которые диктуют необходимость тщательного онкологического контроля через 10 лет после операции искусственной пластики с образованием неовагины.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В первые 1-3 года необходимо контролировать структурные изменения и воспалительные процессы для оценки функциональности неовагины и предотвращения осложнений. В период 4-10 лет важно выявлять признаки метаплазии и оперативно устранять патологические отклонения. После 10 лет повышается риск дисплазии и атрофических изменений, что требует усиленного онкологического контроля. Необходима система регулярного мониторинга состояния слизистой оболочки, включая вагиноскопию, цитологические исследования и биопсию каждые 6-12 месяцев. Своевременное лечение воспалительных и дистрофических процессов для предотвращения перехода в предраковые состояния. Регулярное и комплексное наблюдение за пациентками, перенесшими операцию по созданию неовагины, является основой профилактики серьезных осложнений, включая дисплазию и онкологические патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Приказ Президента Республики Узбекистан, от 25 мая 2021 года №ПП-5124 «О дополнительных мерах по комплексному развитию здравоохранения».
2. Приказ Президента Республики Узбекистан, от 28. июл 2021 г. №ПК-5199 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения».
3. Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № УП-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы».
4. Указ Президента Республики Узбекистан от 12 ноября 2020 года № УП-6110 « О внедрении принципиально новых механизмов деятельности учреждений первичной медико-санитарной помощи и мерах по дальнейшему совершенствованию системы здравоохранения».
5. Абдуллаева З. С., Смирнова А. В. Качество жизни пациентов с пролапсом гениталий //Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека. – 2019. – С. 219-220.
6. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Хашукоева А.З. Пороки развития матки и влагалища // М.: Медицина.-1998.-С.327с.
7. Адамян Л.В., Бобкова М.В. и др. Аплазия влагалища и тазовая дистопия почки – тактика ведения и возможности хирургической коррекции порока развития половых органов // Российский медицинский журнал. –Т.24.- №4.-2018.-С.54-60.
8. Алимбаева Г. Н. Нарушение полового развития у подростков: трудности диагностики (клинический случай) //Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2018. – Т. 14. – №. 4. – С. 67-71.
9. Аминова Ф. Б. и др. Структура врождённых пороков развития женской репродуктивной системы (по данным таджикского НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии) //Вестник Авиценны. – 2019. – Т. 21. – №. 1. – С. 21-25.

10. Аруин Л.И., Капуллер Л.П., Исаков В.А. Мофрлогическая диагностика болезней желудка и кишечника. // М.Триада Х. -1998. -496. +
11. Ахапкина Е. С. и др. Клинико-анамнестические и эндокринологические особенности девочек с синдромом Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера //Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2019. – Т. 15. – №. 4. – С. 33-40.
12. Бабина А.С. Синдром Майера-Рокитанского –Кюстера –Хаузера как причина бесплодия. Способы лечения. // Международный журнал гуманитарных и естественных наук.- 2022.-№4-1. –С.58-60.
13. Бадретдинова Ф. Ф., Каюмов Ф. А., Шейда Л. А. Клиническое значение цитохимического теста на гликоген в определении эффективности терапии бактериального вагиноза // Медицинский вестник Башкортостана. 2014. №5.
14. Батырова З. К. и др. Современные молекулярно-генетические представления о синдроме майера-рокитанского-кюстера-хаузера //Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2022. – Т. 18. – №. 2 (95). – С. 25-30.
15. Бобкова М. В., Пучко Т. К., Адамян Л. В. Репродуктивная функция у женщин с пороками развития матки и влагалища //Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24. – №. 2. – С. 42-53.
16. Болдырева Ю. А. и др. Современные методы хирургического лечения пролапса тазовых органов //Астраханский медицинский журнал. – 2023. – Т. 18. – №. 3. – С. 8-21.
17. Буштырева И. О. и др. Пролапс гениталий. Оценка эффективности различных методов хирургической коррекции //Главный врач Юга России. – 2017. – №. 3 (56). – С. 22-27.
18. Гаджиева З. А. Реконструктивно-пластические операции при пороках развития половых органов с нарушением оттока менструальной крови //М.: ЗА Гаджиева.–2014. – 2014.

19. Гаспаров А. С. и др. Хирургическое лечение пролапса тазовых органов //Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95. – №. 3. – С. 341-347.
20. Гусева Е. С. Современные подходы к решению проблемы генитального пролапса влагалищным доступом //Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 62. – №. 2. – С. 51-62.
21. Густоварова Т. А., Киракосян Л. С., Фрамузова Э. Э. Послеоперационные результаты хирургического лечения пролапса гениталий //Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – Т. 28. – №. 1. – С. 43-52.
22. Деев Р. В., Ахмедов Т. А., Бозо И. Я., Фадеев В. А. Структурно-временная схема преобразований кишечного эпителия в мочевых резервуарах // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 2010. №4. Стр.93-100.
23. Деев Р.В. Реактивные ищзменения эпителия подвздошной кишки в составе мочевых резурвуаров // Деев Р.в., Ахмедов Т.А.//Вопросы морфологии XXI века. Сборник научных трудов, посвященный 100-летию кафедры медицинской биологии СПбГМА им И.И.Мечникова. – 2008. - Спб. –С.107-114.
24. Дядичкина О.в., Можайко Л.Ф. Врожденные аномалии женских половых органов. -2023. +
25. Зуфаров К.А., Юлдашев А.Ю. Тонкая кишка. В кн. Руководство по гистологии. Спб. Спец. Лит.2. -2001. – 115-40.2.
26. Ищенко А.И., Александров л.С., Ищенко А.А., Худолей е.П. Способ коррекции пролапса гениталий в сочетании с элонгацией шейки матки // Вестник РАМН. -2016. –Т.71. -№6. –С.413-419.
27. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. – Спб. -2009. -701с.
28. Камоева С.В., Савченко Т.Н., Иванова А.В., Абаева Х.А. Современные генетические аспекты пролапса тазовых органов у женщин. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2015;7(1):17-21+

29. Киямова Л. и др. Состояние неовагины показатели pH метрики // Академические исследования в современной науке. – 2024. – Т. 3. – №. 4. – С. 74-84.
30. Клишов А.А. Гистогенез и регенерация тканей. //Л.: Медицина.-1984.-С.232.
31. Кругляк Д.А. и др. Синдром Майера-Рокитанского – Кюстера – Хаузера: современные возможности бескровного формирования неовлагалища // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2021.-Т.17. - №1.-С.40-48.
32. Кругляк Д.А., Буралкина Н.А., Ипатов М.В. и др. Аплазия влагалища и матки (ССМРКХ): этиология, патогенетические аспекты и теории формирования порока (обзор литературы) // Гинекология. –Т.20. -№2. -2018.-С.64-66.
33. Кругляк Д.А., Буралкина Н.А., Ипатов М.В. и др. Синдром Майера –Рокитанского-Кюстера–Хаузера: современные методики лечения, психологические и социальные аспекты (аналитический обзор) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. –Т.14.-№3.- 2018.-С.58-73.
34. Кругляк Д.А., Буралкина Н.А., Ипатов М.В. и др. Синдром Майера –Рокитанского-Кюстера –Хаузера: Современные возможности бескровного формирования неовлагалища // Репродуктивное здоровье детей и подростков. -2021. –Т.17. -№1.-С.40-48.
35. Кругляк Д.А., Мамедова Ф.Ш., Батырова З.К. и др. особенности строения половых органов девочек с аплазией влагалища и матки (Синдром Майера –Рокитанского-Кюстера –Хаузера) // Гинекология.- 2018. –Т.20. -№6. – С.20-24. +
36. Курило Л. Ф. Частота и структура хромосомных aberrаций у пациентов с репродуктивной недостаточностью //Медицинская генетика. – 2007. – Т. 6. – №. 10. – С. 41-44.
37. Лазута Г. С., Гурин А. Л. Проблема дистенции тазовых органов и генитального пролапса i-ii степени у женщин репродуктивного возраста и в

постменопаузе (обзор литературы) //Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 21. – №. 3. – С. 222-230.

38. Макаров О. В. и др. Связь полиморфизма гена FBLN5 с риском развития пролапса тазовых органов у женщин с травмами мягких родовых путей //Акушерство и гинекология. – 2015. – №. 1. – С. 42-50.

39. Маматкулова М. Д., Негмаджанов Б. Б. Оперативное лечение пролапса неовлагалища после сигмоидального кольпопозза //Проблемы современной науки и образования. – 2022. – №. 2 (171). – С. 48-52.

40. Маматкулова М.Д., Файзиева З. «Выпадение артифициального влагалища после сигмоидального кольпо поэза» Journal of Reprpdutive health and uro-nephrology research, Самарканд № SI-1 2022 С.28.

41. Мехтиева Э. Р. и др. Оперативное лечение опущения неовлагалища у пациентки с синдромом майера-рокитанского-кюстера-хаузера (клинический случай) //Практическая медицина. – 2023. – Т. 21. – №. 1. – С. 96-98.

42. Мехтиева Э.Р. и др. Оперативное лечение опущения неовлагалища у пациентки с синдромо Майера-Рокитанского –Кюстера-Хаузера (клинический случай) // Практическая медицина. -2023.-Т.21. -№1. –С.96-98.

43. Мехтиева Э.Р. и др. Сравнительная оценка использования биологических и синтетических материалов при пролапсе органов малого таза // Практическая медицина. -2018.-Т.16.-36. –С.118-123.

44. Мусин И. И. и др. Принцип выбора хирургичесих технологий в коррекции пролапса гениталий в различных возрастных группах //Практическая медицина. – 2017. – №. 7 (108). – С. 111-114.

45. Мусин И. И. и др. Современные аспекты фасциальной структуры тазового дна (обзор литературы) //Архив акушерства и гинекологии им. ВФ Снегирева. – 2021. – Т. 8. – №. 4. – С. 199-206.

46. Насимова Н. Р. Современный взгляд на хирургическое лечение у женщин с пролапсом тазовых органов //журнал репродуктивного здоровья и уро-нефрологических исследований. – 2023. – Т. 4. – №. 3.

47. Негмаджанов Б. Б., Махмудова С. Э., Ахмедов З. Ш. Оценка микробиоценоза искусственного влагалища с помощью применения теста фемофлор-16 // журнал репродуктивного здоровья и уро-нефрологических исследований. – 2023. – Т. 4. – №. 3.
48. Негмаджанов Б.Б. и др. Диагностика аплазии влагалища – от простого к сложному // Журнал вестник врача. – 2021. –Т.1. -№2. - С. 167-171.
49. Негмаджанов Б.Б., Маматкулова М.Д. Оперативное лечение пролапсом неовлагалища после сигмоидального кольпоэза // проблемы современной науки и образования. -2022. - №2. (171). –С.48-52.+
50. Негмаджанов Б.Б., Маматкулова М.Д. Синдром Рокитанского-Кюстера у подростков и тактика его ведения // Finland International scientific journal of Education, Social & Humanities. -2023.-Т.11.-№2.- С. 338-342.
51. Негмаджанов Б.Б., Омонова П.О. Qin va bachadon aplaziyasi tuxumdonlar polikistozi va metabolitik sindrom kuzatiladigan bemorlarni davolash natijalari //Журнал репродуктивного здоровья и уро-нефрологических исследований.-2023.-Т.4.-№1.-С.76-78.
52. Остонокулова Ф.Б., Маматкулова М.Д.Негмаджанов Б.Б. Усовершенствованный сигмоидальный колпоэз у пациенток с синдромом Майера-Рокитанского // достижения науки и образования. -2020. -№5 (59). –С. 56-59.
53. Полонская Н.Ю. Цитологическое исследование цервикальных мазков – ПАП тест. // Н.Ю. Полонская, И.В. Юрасова –Москва: ГЭОТАР – Медиа., -2016. -168с.
54. Радзинский В.Е., Ханзадян М.Л., Демура Т.А., Коннон Р. Особенности накопления коллагенов i и iii типов и эластина в связочном аппарате матки при пролапсах гениталий (иммуногистохимические исследования). *Медицинский вестник Юга России*. 2014;(4):95-100.
55. Рогачиков В. В., Нестеров С. Н., Ильченко Д. Н., Тевлин К. П., Кудряшов А. В. Перкутанная нефролитолапаксия: прошлое, настоящее, будущее. . . // ЭКУ. 2016. №2. Стр. 59-66.

56. Рогачиков В.В. и др. Морфологические и функциональные особенности искусственного мочевого пузыря в зависимости от использованного при реконструкции отдела кишечника (обзор литературы) // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И.Пирогова - 2008. –Т.3. -№1. С. 68-73., 72-77.
57. Саркисов Д.С. Приспособительные и компенсаторные реакции / Д.С. Саркисов., В.с. Пауков, П.Ф. Литвицкий // в кн.Патология: руководство / Под редакцией М.А.Пальцева, В.С.Паукова., Э.Г.Улумбекова – М.: ГЭОТАР Медицина. – 2002. -С.128-145.
58. Уварова Е. В., Тарусин Д. И. Пособие по обследованию состояния репродуктивной системы детей и подростков. – 2009.
59. Файзулин А. К. и др. Современные методы хирургической коррекции пороков наружных гениталий у девочек с врожденной дисфункцией коры надпочечников //Андрология и генитальная хирургия. – 2011. – Т. 12. – №. 3. – С. 69-73.
60. Хесин Я. Е. Размеры ядер и функциональное состояние клеток. – Медицина, 1967.
61. Шкарупа Д. Д., Кубин Н. Д. Протезирующая реконструкция тазового дна влагалищным доступом: современный взгляд на проблему //Экспериментальная и клиническая урология. – 2015. – №. 1. – С. 88-93.
62. Шкарупа Дмитрий Дмитриевич, Безменко Александр Александрович, Кубин Никита Дмитриевич, Шаповалова Екатерина Андреевна, Писарев Алексей Вячеславович Реконструкция купола влагалища и апикальный слинг в хирургическом лечении постгистерэктомического пролапса тазовых органов // Ж. акуш. и жен. болезн.. 2017. №1. Стр.46-55.
63. Шурыгина О. В., Ямщиков Н. В., Кулакова О. В., Гарифуллина К. Ф. и др. Гистологическое исследование тканевых компонентов стенки влагалища человека // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2014. №1 (13).

64. Щербина Н. А., Ламиа А. Факторы риска возникновения пролапса гениталий у женщин в перименопаузе с дисплазией соединительной ткани и их коррекция // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Т. 1. – №. 2. – С. 135-139.
65. Ящук А. Г., Мусин И.И., Нафтулович Р.А. и др. Сравнительная эффективность некоторых видов биологических материалов при различных дефектах тазового дна // Вестник современной клинической медицины. -2018. -№3. – С. 82-88.
66. Acién P., Acién M. Disorders of sex development: classification, review, and impact on fertility // Journal of clinical medicine. – 2020. – Т. 9. – №. 11. – С. 3555.
67. Allen L, Lucco KL, Brown CM, Spritzee RF, Kives S (2010) Psychosexual and functional outcomes after creation of a neovagina with laparoscopic Davidoff in patients with vaginal agenesis. FertilSteril 94:2272–2276
68. Amadou Magi I. et al. Sigmoid vaginoplasty in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome // Gynecological Surgery. – 2020. – vol. 17. – No. 1. – pp. 1-6.
69. Amaratunga T., Kirkpatrick I., Jan I., Dwarfs F. Ectopic pelvic fibroids in a woman with uterine agenesis and Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. Ultrasound examination, September 2017; 33(3): 237-241.
70. Anand M., Raj N., Edav N., Prasad A., Kumar S., Saksina A.K. Two characteristically rare syndromes in primary amenorrhea: deletion 18p and the Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. International Journal of Pediatrics. September 2020; 9(3): 193-197.
71. Anjuer F., Bekri S., Bil F., Braud V.M., Kumuru N., Cherkinsky S., Ervu S., Lucy S. B-cell and T-cell immunity in the female genital tract: the potential of various mucosal vaccination pathways and the role of tissue-associated dendritic cells and natural killers. Klin microbiological infection. October 2012; 18, Supplement 5:117-22.

72. Aragon F. Structural and ultrastructural changes in the mucous membrane of the iliomandibular bladder: a 7-year observation / F. Aragona, R. De Caro, A. Parenti et al. // *Br. Urol.* – 1998. – Vol. 81, No. 1. – pp. 55-61.

73. Backhouse B., Hanna S., Robevska G., van den Bergen J., Pelosi E., Simons S., Koopman S., Juniarto A.Z., Grover S., Faradz S., Sinclair A., Ayers K., Tan T.Y. Identification of candidate genes in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome using genomic approaches.. *A sex developer.* 2019; 13(1):26-34.

74. Benedetti Panici., Maffucci D., Ceccarelli S., Vescarelli E., Perniola G., Mucius L., Marchese K. Autologous in vitro vaginal tissue culture for vaginoplasty in women with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: anatomical and functional results. *J is a minimally invasive gynecologist.* 2015 February; 22(2):205-11.

75. Bernardini L., Gimelli S., Gervasini S., Carella M., Baban A., Frontino G., Barbano G., Division M.T., Fedele L., Novelli A., Bena F., Lalatta F., Miozzo M., Dallapiccola B. Repeated microdeletion in 17q12 as a cause of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome (MRKH): two case reports. *Orphan and rare diseases,* November 4, 2009, 4:25.

76. Bhalerao A. V. et al. Comparative Study of Creation of Neovagina Using Skin Graft and Interceed in Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser Syndrome // *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology.* – 2022. – T. 14. – №. 3. – C. 233-237.

77. Bjersum-Meyer T., Herlin M., Kvist N., Petersen M.B. Spinal defect, anus atresia, heart defect, tracheoesophageal fistula/esophageal atresia, kidney defect and the association of limb defect with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome with simultaneous occurrence: two clinical cases and a literature review. *J Med representative on the case,* December 21 2016, 10(1):374.

78. Bogliolo S. et al. Long-term risk of malignancy in the neovagina created using colon graft in vaginal agenesis–A case report // *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* – 2015. – T. 35. – №. 5. – C. 543-544.

79. Carlson R.V., Boyd K.M., Webb D.J. Revision of the Helsinki Declaration: past, present and future. *Br J Clin Pharmacol.* June 2004; 57(6): 695-713.
80. Chen MU, Wei XI, Yang V.S., Wu TT, Lee HEE, Ho HN, Yang Y.S., Chen PL. Parallel sequencing of a new generation aimed at exomes and a set of single-nucleotide polymorphisms to identify causal genetic abnormalities in isolated Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Hum Reprod.* July 2015;30(7):1732-42.
81. De Caro R, Aragona F, Herms A, Guidolin D, Brizzi E, Pagano F. Morphometric analysis of the fibroadipose tissue of the female pelvis. *J Urol.* 1998 Sep;160(3 Pt 1):707-13.
82. Ding J.H., Chen S.J., Chang S.Y., Zhang I., Hua K.K. Cell-free submucosa of pig small intestine for cervicovaginal reconstruction in eight patients with cervical malformations. *Hum Reprod.* April 2014; 29(4):677-682.
83. Dube R., Kar S.S., Yancy M., George B.T. Molecular foundations of Muller's agenesis causing congenital uterine infertility - a systematic review. In January 2023, December 21; 25(1):120.
84. Ekichi A.B., Streissel L., Oppelt G., Renner S., Brooker S., Beckmann M.V., Strick R. Variations in the sequence of HOXA10 and HOXA13 genes in malformations of human female genital organs, including congenital absence of uterus and vagina. *Generations.* April 15, 2013; 518(2):267-72.
85. Erlin M.K. Genetics of the Mayer-Rokitansky-Custer-Hauser syndrome (MRC): state and government. Anterior Endocrinological Center (Lausanne). April 18, 2024;15:1368990. +
86. Erlin M.K., Petersen M.B., Branstrom M. Mayer-Rokitansky-Custer-Hauser syndrome (MRC): a world review. *Orphanet, a rare species.* 2020, August 20; 15(1):214.
87. Fedele L., Vercellini., Chappina N., Salvatore S., Fedele F., Candiani M. Conservative surgical correction of cervical atresia associated with partial or complete absence of the vagina. *Fertil Steril.* 2022 September; 118(3):593-595.

88. Fontana L., Gentilini B., Fedele L., Gervasini S., Miozzo M. Genetics of the Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome (MRKH). *Clinic*, February 2017; 91(2):233-246.
89. Garrard K., Chevre-Misson M., Lunel A., Redran D. Sexuality after vaginoplasty of the sigmoid colon in patients with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Fertil Steril*. March 2012; 97(3):691-6.
90. Georgas K. et al. Bowel vaginoplasty: a systematic review // *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery*. – 2018. – T. 52. – №. 5. – C. 265-273.
91. Gong L., Ne N., Shen H., Zhang J., Li Yu., Liu Yu., Xu J., Jiang W., Liu Yu., Liu H., Wu B., Zou H. Bipotential Muller duct cells obtained from hpSC, for complete and functional regeneration of the endometrium. *Date of birth*: November 23, 2022, 7(1):68.
92. Gottfried H.V. Ultrastructural studies of the neoplastic bladder of the ileum / H.V. Gottfried, T. Grau, K. Miller, R. Houtmann // *Urology A*. – 1993. – Vol. 32, No. 6. – pp. 470-474.
93. H., SJ, Ding I., Sun L., Hua K. single-port laparoscopy in combination with reconstruction of the vaginal cervix in a patient with congenital cervical atresia. *Fertile Sterile*. March 2020; 113 (3): 681-682.
94. Harzif A. K. et al. A rare case of multiple leiomyomas on rudimentary uterus in a woman with Mayer Rokitansky Kuster Hauser (MRKH) syndrome: A challenging diagnosis and laparoscopic approach // *International Journal of Surgery Case Reports*. – 2021. – T. 81. – C. 105711.
95. Herlin M., Heland A.T., Petersen M.B. Familial prevalence of Mayer syndrome-Rokitansky-Kuster-Hauser: clinical case and literature review. *Am J Med Genet A*. September 2014; 164A(9): 2276-86.
96. Herlin M.K., Le V.K., Hyland A.T., Ernst A., Okkels H., Petersen A.S., Petersen M.B., Pedersen I.S. Sequencing of the complete exome revealed a variant of GREB1L in a family of three generations with Muller and kidney agenesis: a new candidate gene in Mayer-Rokitansky- Kuster syndrome-Hauser (MRKH). *A clinical case*. Published on September 29, 2019, 34(9):1838-1846

97. Ibidapo-Obe O., Okudo J., Filani O. Incidental finding of leiomyoma in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome //Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports. – 2021. – T. 9. – C. 23247096211014690.

98. Imperato E. et al. Long-term results of sigmoid vaginoplasty in a consecutive series of 62 patients //International Urogynecology Journal. – 2007. – T. 18. – C. 1465-1469.

99. Jacquinet A., Boujemla V., Faskel S., Tiri J., Josse S., Lumaka A., Brichou-Boucher E., Dubourg S., David V., Pasquier L., Lehman A., Morsel K., Guerrier D., Bours V. GREB1L variants in familial and sporadic hereditary urogenital adysplasia and Mayer-Rokitansky-Kuster. Hauser's disease. the syndrome. The wedge. August 2020;98 (2):126-137.

100. Jain N. et al. Urinary retention unveiling deeply embedded multiple leiomyomas in women with Mayer–Rokitansky–Kuster–Hauser syndrome and its successful laparoscopic management: a case-report and literature review //Journal of Surgical Case Reports. – 2022. – T. 2022. – №. 6. – C. rjac291.

101. Jiali C, Huifang P, Yuqing J, Xiantao Z, Hongwei J. Worldwide cohort study of 46, XY differences/disorders of sex development genetic diagnoses: geographic and ethnic differences in variants. Front Genet. 2024 Jun 10;15:1387598.

102. Kayi Barfour I., Kayi Baa Kvariko R. GREB1L as a candidate gene for the Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. Euro in January 2021, March; 64(3):104158.

103. Khanna T. Soran S. A 19-year-old Female with Primary Amenorrhea: Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser Syndrome Journal of Medical Ultrasound Volume 29 Issue 4 October-December 2021 305-306 pp+

104. Kim T. H., Shalav A., Elliman R. G. Active silicon oxidation as a source of vapor-phase reagents in the cultivation of SiO_x nanowires on silicon //Journal of Applied Physics. – 2010. – vol. 108. – No. 7.

105. Kinsner-Ovaskainen A. et al. A sustainable solution for the activities of the European Network for the Supervision of Congenital Anomalies: EUROCAT as

part of the EU Platform for the Registration of Rare Diseases //European Journal of Medical Genetics. – 2018. – Vol. 61. – No. 9. – pp. 513-517.

106. Kisu I., Ono A., Iijma T., Katayama M., Yura A., Hirao N. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome with cervix and normal vagina associated with genital gland dysgenesis in a 46-year-old woman. *Journal of Obstetrics and Gynecology*, July 2019;45 (7):1386-1390.

107. Koski M. E. et al. Colpocleisis in common pelvic organ prolapse //Urology. - 2012. – Vol. 80. – No. 3. – pp. 542-546.

108. Kussel L., Wenzl R., Marshalek Jr., Slavka G., Derfler D., Husslein H. Using the Wharton-Shears-George method to create neovagina in patients with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: a step-by-step video guide. *Steril fertilizer*. December 2016;106 (7): e20-e21.

109. Lady S., Brooker S., Barresi G., Schomburg J., Rall K., Weiker. The mutation leading to the LHX1 frame shift is associated with the Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome (MRKH). *Hum Reprod*. 2012, September; 27(9):2872-5.

110. Lady S., Shippert S., Strick R., Beckman M.V., Oppelt G., Weiker. Recurrent abnormalities identified using the -CGH matrix in patients with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Fertil Steril*. April 2011; 95(5): 1589-94. +

111. Ledig S., Viaker. Clinical and genetic aspects of the Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Genetics of honey*. 2018; 30(1):3-11.

112. Lee R, Choi JE, Mun E, Kim KH, Choi SA, Kim HS. A Case of Chromosome 17q12 Deletion Syndrome with Type 2 Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome and Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 5. *Children (Basel)*. 2024 Mar 28;11(4):404.

113. Levitt M. A., Penya A. Anorectal malformations //Orphan Journal of Rare Diseases. - 2007. – Vol. 2. – No. 1. – p. 33.

114. Mahajan N.N., Tilve A., Shinde G., Jnanananda B., Saifi S., Srivastava V., Bakhirat S., Srivastava S., Pophalkar M. Minimally invasive vaginal access to utero-vestibular anastomosis in cervicovaginal aplasia: a series of cases and a literature review. *The chief gynecologist and midwife*. July 2023;308(1):25-34.

115. Mane S., Virabdinov Ch. Ch ., Jetty M., Kimabindukh K., Don K., Badireddi M. A rare case of dysgenesis in the 46th century of the XX century and the Mayer-Rokitansky-Custer-Hauser syndrome. *Journal of Scientific Research*, October-December 2016, 9 (4): 263-266.

116. Mao M. et al. Long-term results of sexual function and body appearance after vaginoplasty with a cell-free dermal matrix in women with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2024. – vol. 31. – No. 1. – pp. 37-42.

117. Medvedev M., Spesivsev D., Pokrovenko D. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome is the work of creating a neovaginal space surgery using a uterine remnant of a patient. *Fertile Sterile*. November 2021; 116 (5): 1420-1422.

118. Mei L, Zhang H, Chen Y, Niu X. Clinical features of congenital complete vaginal atresia combined with cervical aplasia: A retrospective study of 19 patients and literature review. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2021 Jul;61(4):127-132.

119. Miao Y, Wen J, Huang L, Wu J, Zhao Z. diagnosis and management of ovarian tumor with Mayer-Rokitansky-K Rохster-Hauser (MRKH) syndrome. *The Biomed Neighborhood Is Located At Int*. 2018 Mar 12; 2018: 2369430.

120. Mikas T., Gords S., grimbizis g. F. modern knowledge of the treatment of congenital defects of the cervix: a review of the literature. *Fertile Sterile*. 2020 April; 113(4):723-732.

121. Milsom S. R., Ogilvy S. M., Jeffries S., Cree L. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser discordant syndrome (MRKH) with identical twins-a description of the clinical condition and consequences for reproduction in women with MRKH. *Gynesol Endocrinol*. 2015; 31(9):684-7.

122. Miyake A. et al. SASE series of Mayer–Rokitansky–K Roxster-Hauser syndrome: analysis of 17 cases // *clinical and experimental obstetrics and gynecology*. – 2023. - T. 50. – №. 1. - S. 1.

123. Morsel K. et al. Mayer-Rokitansky-Kkxster-Hauser (MRKH) syndrome // *Journal of rare diseases*. – 2007. - T. 2. – №. 1. - S. 13.

124. Msquillan S. K., Grover S. R. dilation and surgical management in vaginal agenesis: a systematic review // International Journal of urogynecology. – 2014. - T. 25. - S. 299-311
125. Nagaraja M. R., Kubala S., Delphine Sylvia CRW, Amanchi R. molecular diagnosis of sexual development disorders: Indian Studies and perspectives on System Biology. Syst Biol Reprod Med. April 2019; 65 (2): 105-120. +
126. Narayanan R. et al. Imaging of leiomyomas arising from Müllerian remnants in a case of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome //Case Reports. – 2015. – T. 2015. – C. bcr2015210737.
127. Narayanan R. et al. Surgical outcomes after inverted internal limiting membrane flap versus conventional peeling for very large macular holes //Retina. – 2019. – T. 39. – №. 8. – C. 1465-1469.
128. Narayanan R., Mariappan S., Paulray S., Shankar B. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome is a leiomyomas visual disorder in which Mueller's remains originate. BMJ representative on the case 2015, October 1; 2015: bsr2015210737.
129. Negmadzhanov B.B., Mamatkulova M.D., Ganiev F.I., Arzieva G.B., Shopulatov E.Kh. Treatment of the prolapse of a neovaginal after sigmoidal colpoptosis // American Journal of Medicine Sciences 2021;11(9):623-625.
130. Nodale C, WESSARELLI E, D'amisi S, MAFFUSSI D, Sessarelli S, Monti M, Benedetti Panisi P, Romano F, Angeloni a, Marchese C. Description of human vaginal mucosa cells for autologous in vitro cultured vaginal tissue transplantation in patients with MRKH syndrome. The Biomed Neighborhood Is Located At Int. 2014; 2014:201518. +
131. Pinto Medeiros Dias MT, Lima J Dikkasior em, Negreiros Nunes Alves AP, Monteiro Bilhar AP, Rios LS, Costa ba, Rocha Matos es, Venancio AS, Bruno ZV, Odoriso de Moraes filho M, Pinheiro Sobreira Bezerra LR. Koja ribi tilapii kak Novi biologicheskij transplantat dlya neovaxinoplastiki pri sindrome Mayera-

Rokitanskogo-Kyustera-Khauzera: videonablyudenie. Fertile Sterile. 2019 July; 112 (1): 174-176.

132. Pol PG, Akhila B, Aggarwal A, Pol g, Saherwala T. Neoservicovaginal reconstruction using laparoscopy M is rare. J Minim Invasive Gynesol. 2020 27 (6): 1261-1262.

133. Qiu, Jun-Jun & Chang, Xing-Yu & Zhang, Ning & Guo, Luo-Pei & Wang, Shuai & Gu, Wei-Yue & Yin, Yi-Meng & Shi, Zhi-Wen & Hua, Ke-Qin. (2024). Genetic variation and molecular profiling of congenital malformations of the female genital tract based on whole-genome sequencing. World Journal of Pediatrics. 20. 10.1007/s12519-024-00839-6.

134. Rasband, Vs.. "Imagej, U.S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA."(2011.)

135. Rizzo L. et al. Urban wastewater treatment facilities spread to the environment as an active point for antibiotic-resistant bacteria and genes: review //General Environmental Science. – 2013. - T. 447. - S. 345-360.

136. Romanovich., S. Carlucci., G. Department., G. Miranda., M. Mirandola., M. Mangino. A. Romanov., G. Richie. The accumulation of unique, unexpected information is an example of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (Mrs): pathogenesis, diagnosis and treatment. Our experience and story literature review. In the environment and health. Can 31, 2021; 18(11):5895. 1-13 pp

137. Sarri M. I., Bonanno G. M., Sarpietro G., Siansi A. robotic laparoscopic uterine anastomosis in a patient with Isthmus agenesis. Fertile Sterile. 2022 Feb; 117 (2): 463-465.

138. Shen F., Zhang S. Y., Yin S. I., Ding J. H., Hua K. K. comparison of submucosal small intestine graft with split skin graft for cervical-vaginal reconstruction of congenital vaginal and cervical aplasia. Xum Reprod. 2016 Nov; 31 (11): 2499-2505.

139. Songs S. M., English E. M., Bell S., Lossy A. K., Quintus E. H., Suonson S. U. Prevalence of urination, prolapse and intestinal symptoms in Mayer-

Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2021; 225 (1): 70.E1-70.E12.

140. Thomson E, Tran M, Robevska g, Ayers K, van der Bergen J, Gopalakrishnan Bhaskaran P, Haan E, Sereghini s, vash-Margita a, Margets M, Hensley a, Nguyen q, Sinclair A, Koopman P, Pelosi E. functional genomics analysis identifies loss of HNF1B function as the cause of Mayer-Rokitansky-K Richster-Hauser syndrome. *Hume Mole Genet*. 2023 Mar 6; 32 (6): 1032-1047.

141. Triantafilidi E., Mavrogiannis D., Kalampalikis A., Litos M., Reidi S., Michala L. Identification of the genetic causes of the Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome (IBS): a systematic review of the literature. *Children (Basel)*. June 27, 2022; 9(7):961.

142. Tsimaris Pandelis, Karountsos Vasileos, Delegeoroglu Efimios Examination, tactics of management and treatment of congenital anomalies of the vagina during puberty // *Reproductive health of children and adolescents*. 2019. No. 2. page. 25-35).

143. van der Sluis WB, Bouman M, Meijerink W, Neefjes-Borst EA, van Bodegraven AA. Refractory diversion neovaginitis in a sigmoid-colon-derived neovagina: clinical and histopathological considerations. *Frontline Gastroenterol*. 2016 Jul;7(3):227-230.

144. Wang asr, Duan H, Zhang xn, Wang S. Neovagina creation: a newly improved laparoscopic Vescietti procedure in patients with Mayer-Rokitansky-K Rakkuster-Hauser syndrome. *J Minim Invasive Gynsol*. 2021 Jan; 28 (1): 82-92.

145. Webster T. et al. Simultaneous development of ulcerative colitis in the colon and sigmoid neovagina // *Journal of pediatric surgery*. – 2013. – T. 48. – №. 3. – C. 669-672.

146. Williams LS, Demir Eksi D, Shen Y, Lossie AC, Chorich LP, Sullivan ME, Phillips JA 3rd, Erman M, Kim HG, Alper OM, Layman LC. Genetic analysis of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome in a large cohort of families. *Fertil Steril*. 2017 Jul;108(1):145-151.e2.

147. Wu J. M. et al. Lifetime risk of stress urinary incontinence or pelvic prolapse surgery // obstetrics and gynecology. – 2014. - T. 123. – №. 6. - S. 1201-1206. +
148. Ya. vash Abaly Z., Guran T. VGN 46, diplomacy and treatment of nations unrelated to XX/differences in the General Administration. Old endocrinol (Lausanne). 2024 may 15; 15: 1354-759.
149. Yang H., Liang Ju., Lee W., Chen B., Sun H., Xie Z. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome modified Vesciotti vaginoplasty using independent single-port laparoscopy. Fertile Sterile. 2021 Jul; 116 (1): 266-268.
150. Yang H., Zhu L., dev yj, tong B., Zhong S., Yang S., Liang J., Jin H., Xie Z. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome vesciotti and Davydov comparison of laparoscopic techniques modified in colpoplasty: a long-term follow-up analysis. J Obstet Gynsol Res. 2022 Jul; 48 (7): 1930-1937.
151. Yuusela A. L., Nagi I., tany S. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome with bilateral tumors of ovarian Sertoli cells: a literature review and a rare case report. Female pelvic surgical treatment 2018 September / October; 24(5):e32-E34.
152. Zak PW, Chow I, Zhu X, Sell HW Jr, Rusilko PJ, Stofman GM. The Use of a Hartmann's Pouch for Bowel Vaginoplasty: A Case Report. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2021 Apr 23;9(4):e3546.
153. Zhang X, Ding Y, Hua K, Liu S, Jia N. A patient with Mayer-Rokitansky-K Combined Laparoscopic and Vaginal Cervisovaginal reconstruction using a small intestinal submucosal Shunt of acellular squamous-Hauser syndrome (u5as4v4). J Minim Invasive Gynsol. 2019 26 (3): 396-397.
154. Zhang X, Qiu J, Ding Y, Sun L, Hua K. Single port laparoscopy combined with vaginal cervicovaginal reconstruction in a patient with congenital atresia of the cervix. Fertil Steril. 2020 Mar;113(3):681-682.
155. Zhou q, Zhang X, Li y, Hua K, Sheares vaginoplasty Ding J. by comparison, in patients with Mayer-Rokitansky-k and Hauser syndrome, the

acellular squirt is vaginoplasty using small intestinal submucosal shunt and laparoscopic peritoneal vaginoplasty. *Int Urogynsol J.* 2023 Feb; 34 (2): 499-505.