

Ocena tolerancji i wpływu zastosowania drobnocząsteczkowego kwasu hialuronowego na jakość preparatyki podczas zabiegów pochwowych oraz przebieg pooperacyjny u pacjentek operowanych drogą pochwową z powodu zaburzeń statyki narządu płciowego

Assessment of patient tolerability and efficacy of preoperative use of small molecules hyaluronic acid and its impact on quality of tissue preparation and postoperative course in patients with pelvic organ prolapse operated via vaginal approach

Jakub Śliwa, Anna Kryza-Ottou, Katarzyna Pilecka,
Paweł Barański, Artur Wiatrowski, Mariusz Zimmer

II Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Streszczenie

Zmiany zachodzące w narządzie płciowym kobiet po menopauzie prowadzą do występowania wielu dolegliwości, uciążliwych objawów i znacznego dyskomfortu. Problem zaburzeń statyki narządu płciowego dotyczy około 50% kobiet po menopauzie. Skuteczne leczenie operacyjne zależy między innymi od warunków operacyjnych, a w przypadku zabiegów pochwowych od jakości błony śluzowej pochwy. Wśród medykamentów poprawiających jakość śluzówki wymienia się preparaty kwasu hialuronowego. W niniejszej pracy oceniano wpływ zastosowania drobnocząsteczkowego kwasu hialuronowego na przebieg operacji oraz pooperacyjny u pacjentek z obniżeniem ścian pochwy, poddawanych zabiegom ich plastyki. Obserwacja dotyczyła 40 operowanych kobiet, z których u 20 zastosowano dopochwowo drobnocząsteczkowy kwas hialuronowy porównując następnie przebieg operacji i pooperacyjny. Uzyskane dane wskazują, iż zastosowanie drobnocząsteczkowego kwasu hialuronowego przed planowanymi zabiegami pochwowymi może pozytywnie wpłynąć na jakość preparatyki i przebieg pooperacyjny.

Słowa kluczowe: drobnocząsteczkowy kwas hialuronowy; zaburzenia statyki narządów płciowych; plastyka pochwy

Gin. Perinat. Prakt. 2020; 5, 1: 14–19

Wstęp

Okres życia kobiety po menopauzie charakteryzuje się wystąpieniem szeregu zmian w różnych sferach życia, związanych z obniżeniem poziomu hormonów płciowych, szczególnie estrogenów [1]. W sferze seksualnej prowadzą do znacznego spadku aktywności seksualnej,

wynikającego między innymi ze zmniejszenia grubości, podrażnienia i suchości błony śluzowej pochwy, co powoduje dyskomfort i ból podczas współżycia [2]. Zmniejszenie nawilżenia pochwy oraz zmiany wsteczne w jej błonie śluzowej mogą prowadzić do pomenopauzalnego zanikowego zapalenia pochwy, które dotyczy 10–40% kobiet po menopauzie [1–3]. Zmiany zachodzące po menopauzie,

powodujące postępujące pogarszanie się jakości błony śluzowej pochwy i aparatu mięśniowo-więzadłowego podtrzymującego narządy miednicy mniejszej, są jednymi z czynników ryzyka występowania zaburzeń ich statyki.

Około 24% wszystkich i nawet 50% kobiet po menopauzie doświadcza obniżenia narządu płciowego – przedniej oraz tylnej ściany pochwy lub macicy w różnym stopniu zaawansowania [4].

Wśród metod leczenia wymienić można postępowanie zachowawcze, takie jak zmiana stylu życia, leczenie zachowawcze z zastosowaniem pessarów dopochwowych i postępowanie zabiegowe. Leczenie operacyjne jest postępowaniem powszechnym – ma na celu naprawę zaburzonych warunków anatomicznych, poprawę jakości życia kobiety i utrzymanie stanu prawidłowego w perspektywie dłuższego czasu po operacji. Korekta anatomicznych struktur narządu rodnego może być przeprowadzona drogą pochwową z zastosowaniem materiałów syntetycznych zastępujących nieprawidłowo funkcjonujące elementy podtrzymujące narządy miednicy mniejszej lub z użyciem materiałów natywnych – tkanek własnych pacjentki [5]. Wobec zaleceń amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) dotyczących stosowania siatek syntetycznych w zabiegach przeprowadzanych drogą pochwową, według których nakazuje się producentom natychmiastowe zaprzestanie produkcji i dystrybucji siatek stosowanych w zabiegach pochwowych, na znaczeniu zyskują zabiegi wykorzystujące tkanki własne pacjentki [6].

Sukces leczenia operacyjnego zależy między innymi od przygotowania pacjentki do zabiegu. Odpowiednia jakość tkanek w miejscu operowanym ułatwia preparatykę i warunkuje powodzenie zabiegu. W celu poprawy jakości tkanek pochwy i leczenia dolegliwości związanych z atrofią błony śluzowej pochwy stosowane są przede wszystkim metody leczenia miejscowego – hormonalne i niehormonalne. Leczenie hormonalne polega na podawaniu dopochwowo lub systemowo preparatów zawierających estrogeny, w leczeniu niehormonalnym zastosowanie znalazły oleje z witaminą E, jak również coraz powszechniej – kwas hialuronowy [1, 3].

Kwas hialuronowy jest naturalnym polisacharydem obecnym w macierzy międzykomórkowej skóry i chrząstek, mającym możliwość absorpcji licznych cząsteczek wody, co pozwala utrzymać równowagę wodną tkanek, ich odpowiednią formę, napięcie i nawilżenie [1]. Kwas hialuronowy wspiera także ich odbudowę i regenerację, stosowany jest w leczeniu schorzeń i stanów zapalnych skóry i błon śluzowych [1].

Wśród preparatów zawierających kwas hialuronowy na szczególną uwagę zasługują te zawierające cząsteczkę o wielkości 100–300 kDa – tak zwany drobnocząsteczkowy kwas hialuronowy. Według piśmiennictwa kwas hialuronowy o drobnej cząsteczce poprzez akty-

wację receptora P2X7 pobudza proliferację komórkową, stymulując fibroblasty i przyspiesza procesy gojenia się ran [7, 8]. Działanie to jest charakterystyczne dla tej wskazanej wcześniej wielkości cząsteczki kwasu hialuronowego. Wielocząsteczkowy kwas hialuronowy pobudza procesy gojenia się ran w znacznie mniejszym stopniu, zaś kwas hialuronowy o wielkości cząsteczki poniżej 50 kDa nie wykazuje korzystnego wpływu w procesach gojenia ran [7]. Dane piśmiennictwa dowodzą, że kwas hialuronowy o drobnej cząsteczce (< 300 kDa) jest jedyną formą przenikającą warstwę rogową naskórka, dzięki czemu może wpływać korzystnie na nawilżenie skóry i błony śluzowej oraz poprawiać ich strukturę [9]. Wykazuje także działanie przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze stymulując poprzez receptory Toll Like Receptors 2 i 4 (TLR2 i TLR4) komórki błony śluzowej pochwy do produkcji peptydów przeciwdrobnoustrojowych (między innymi beta-defensynu), inhibitorów proteaz, co sprawia że nabłonek pochwy stanowi więcej niż tylko mechaniczną barierę przed inwazją drobnoustrojów [8, 10].

Cel pracy

Celem naszej pracy była ocena tolerancji i wpływu stosowania drobnocząsteczkowego kwasu hialuronowego podawanego miejscowo dopochwowo u pacjentek z obniżeniem ścian pochwy, poddawanych zabiegom ich plastyki na jakość preparatyki podczas zabiegu oraz na przebieg pooperacyjny.

Materiał i metody

Do oceny włączono 40 pacjentek hospitalizowanych w II Katedrze i Klinice Ginekologii i Położnictwa we Wrocławiu z powodu zaburzeń statyki narządu płciowego, zakwalifikowanych do zabiegów plastyki pochwy. Podzielono je na dwie grupy po 20 pacjentek – grupę obserwacyjną i grupę kontrolną.

W celu maksymalnej obiektywizacji oceny śródzabiegowej preparatyki tkanek pochwy i efektu operacji, zabiegi zostały przeprowadzone przez grupę 4 doświadczonych operatorów, tą samą techniką operacyjną stosowaną w Klinice.

Grupę obserwacyjną stanowiło 20 pacjentek, które otrzymywały przed zabiegiem drobnocząsteczkowy kwas hialuronowy w postaci żelu do przedsionka pochwy i globulek dopochwowych jeden raz dziennie przez 7 dni przed planowaną operacją.

Po 7 dniach stosowania preparatu drobnocząsteczkowego kwasu hialuronowego przeprowadzono z pacjentkami ankietę przedoperacyjną oceniającą tolerancję powyższego postępowania.

Następnie po zabiegu operatorzy dokonywali subiektywnej punktowej oceny warunków operacyjnych

wypełniając ankietę jakości preparatyki tkanek. Ustalono skalę oceny od -5 – złe warunki preparatyki, 0 – normalne warunki preparatyki, +5 – bardzo dobre warunki preparatyki. Pacjentki z grupy stosującej preparat kwasu hialuronowego stosowały go po operacji przez kolejne 7 dni, według wcześniej podanych zasad.

Ocena przebiegu pooperacyjnego była przeprowadzana w 1., 7. i 14. dobie po zabiegu przez autorów opracowania. Oceniali oni stopień obrzmienia pooperacyjnego, obecność patologicznej wydzieliny z pochwy i rany pooperacyjnej, ogólny stan pacjentki i jej odczucia bólowe oraz dyskomfort w miejscu operowanym.

Pozostałe 20 pacjentek stanowiło grupę kontrolną. Pacjentki z tej grupy zostały w taki sam sposób ocenione na każdym etapie leczenia. W celu porównania wyników przeprowadzonych ankiet dane wprowadzono i przeanalizowano w programie Excel.

Wyniki

Średni wiek pacjentek w obu grupach był porównywalny – w grupie obserwacyjnej 62 lata, w grupie kontrolnej 64 lata. Status hormonalny w obu grupach był jednaki – średni czas po menopauzie wyniósł 12 lat. Dane osobnicze, takie jak średni wzrost, waga i BMI były porównywalne – odpowiednio w grupie obserwacyjnej 1,62 m, 71 kg, 26,68, w grupie kontrolnej – 1,63 m, 73 kg, 27,5.

W grupie obserwacyjnej stwierdzono: u 8 pacjentek (40%) obniżenie przedniej ściany pochwy w 2. stopniu zaawansowania według skali Pelvic Organe Prolapse (POP-Q), kwalifikując je do plastyki przedniej ściany pochwy, u 8 (40%) obniżenie tylnej ściany pochwy w 2. stopniu według POP-Q, kwalifikując je do plastyki tylnej ściany pochwy i u 4 pacjentek (20%) obniżenie zarówno przedniej, jak i tylnej ściany pochwy w 2. stopniu zaawansowania, kwalifikując je do plastyki obu ścian pochwy. W grupie kontrolnej stwierdzono: u 8 pacjentek (40%) obniżenie przedniej ściany pochwy w 2. stopniu zaawansowania według skali Pelvic Organe Prolapse (POP-Q), kwalifikując je do plastyki przedniej ściany pochwy, u 7 (35%) obniżenie tylnej ściany pochwy w 2. stopniu według POP-Q, kwalifikując je do plastyki tylnej ściany pochwy i u 5 pacjentek (25%) obniżenie przedniej i tylnej ściany pochwy w 2. stopniu zaawansowania, kwalifikując je do plastyki obu ścian pochwy.

W grupie obserwacyjnej przeprowadzono ankietę akceptacji leczenia przedoperacyjnego – 16 pacjentek (80%) podało pełną akceptację w kwestii czasu, częstości i drogi stosowania preparatu, pozostałe 4 pacjentki (20%) uznało zastosowanie preparatu jako akceptowalne. Żadna z pacjentek nie podała, iż zastosowanie preparatu jest nie do zaakceptowania.

Na pytanie o objawy podrażnienia śluzówki 18 pacjentek (90%) zaprzeczyło występowaniu jakichkolwiek

objawów podrażnienia, 2 (10%) podały nieznaczne nasilenie pieczenia w pochwie.

Kolejne pytanie w ankiecie dotyczyło zmiany w odczuciu nawilżenia pochwy po zastosowaniu preparatu. Uzyskano wyniki: 9 pacjentek (45%) podało znaczną poprawę, 10 (50%) poprawę w nawilżeniu pochwy, zaś 1 (5%) podała niewielką zmianę w nawilżeniu pochwy. Długotrwałe stosowanie preparatu w celu poprawy stanu błony śluzowej pochwy zadeklarowało 19 pacjentek (95%), 1 (5%) nie podzieliła tej opinii.

W obu grupach przeprowadzono ankietę przebiegu operacji uzyskując wyniki przedstawione w tabeli 1.

Na podstawie ankiety oceny przebiegu pooperacyjnego zawierającej 6 pytań, na które odpowiedzi udzielał operator oraz pacjentka, oceniono w obu grupach przebieg pooperacyjny w 1., 7. i 14. dobie po zabiegu operacyjnym.

Oдноśnie obrzmienia pooperacyjnego w 1. dobie w grupie stosującej kwas hialuronowy stwierdzono: brak obrzmienia u 4 pacjentek (20%), niewielkie obrzmienie u 14 (70%), nasilone obrzmienie u 2 (10%). Analogicznie w grupie kontrolnej: u 3 pacjentek (15%) brak obrzmienia, u 14 (70%) niewielki stopień obrzmienia, u kolejnych 3 (15%) nasilony stopień obrzmienia pooperacyjnego.

W obu grupach w 2. dobie po zabiegu operacyjnym nie stwierdzono u żadnej pacjentki patologicznego zaczerwienienia rany ani jej infekcji i obecności patologicznej wydzieliny z pochwy.

Oceniono w 1. dobie po zabiegu stopień nasilenia bólu pooperacyjnego w skali od 0 (brak bólu) do 10 (ból nie do zniesienia). W grupie obserwacyjnej 5 pacjentek (25%) podało brak bólu, 5 (25%) – nasilenie bólu na poziomie 1, 4 (20%) na poziomie 2, 5 (25%) na poziomie 3, 1 (5%) na poziomie 4. W grupie kontrolnej 1 pacjentka (5%) podała brak bólu, 5 (25%) ból na poziomie 1, 6 (30%) ból na poziomie 2, 4 (20%) ból na poziomie 3, 2 (10%) ból na poziomie 4 i 2 (10%) ból na poziomie 5. Podobnie w 1 dobie po zabiegu operacyjnym oceniono odczucie dyskomfortu w miejscu operowanym w skali od 0–10. W grupie stosującej kwas hialuronowy w porównaniu z grupą kontrolną 5 (25%) pacjentek podało brak dyskomfortu vs 5 (25%) w grupie kontrolnej. Odczucie dyskomfortu na poziomie 1 podało 5 vs 4 pacjentki (25% vs 20%), na poziomie 2 odpowiednio 5 vs 6 pacjentek (25% vs 30%), na poziomie 3 odpowiednio 4 vs 3 pacjentki (20% vs 15%) i na poziomie 4 – 1 vs 2 pacjentki (5% vs 10%).

Podobnej oceny dokonano w 7. dobie po zabiegu operacyjnym. Nie stwierdzono obrzęku pooperacyjnego, zaczerwienienia, patologicznej wydzieliny ani infekcji rany pooperacyjnej u żadnej pacjentki w grupie obserwacyjnej. W grupie kontrolnej stwierdzono niewielkie obrzmienie u 3 pacjentek (15%), z obecnością patologicznej wydzieliny u 1 z pacjentek (5%). Stan po zabiegu

Tabela 1. Subiektywna ocena operatorów przebiegu operacji

Punkt oceny	Odpowiedzi	Grupa obserwacyjna	Grupa kontrolna
Ocena jakości śluzówki (skala od +5 do -5)	Wyjątkowo dobra jakość (+5, +4)	8 (40%)	1 (5%)
	Dobra jakość (+3, +2)	10 (50%)	2 (10%)
	Przeciętna (+1, 0)	2 (10%)	14 (70%)
	Poniżej przeciętnej (-1, -2, -3)	0	3 (15%)
	Bardzo zła jakość (-4, -5)	0	0
Ocena trudności w preparatyce (+5 do -5)	Wyjątkowo dobre warunki (+5, +4)	9 (45%)	0
	Dobre warunki (+3, +2)	9 (45%)	0
	Przeciętne (+1, 0)	2 (10%)	14 (70%)
	Poniżej przeciętnej (-1, -2, -3)	0	6 (30%)
	Bardzo złe warunki (-4, -5)	0	0
Ocena krwawienia (+5 do -5)	Wyjątkowo dobre warunki (+5, +4)	3 (15%)	0
	Dobre warunki (+3, +2)	3 (15%)	0
	Przeciętne (+1, 0)	12 (60%)	12 (60%)
	Poniżej przeciętnej (-1, -2, -3)	2 (10%)	8 (40%)
	Bardzo złe warunki (-4, -5)	0	0
Zadowolenie z przebiegu operacji	Zdecydowanie tak	12 (60%)	0
	Raczej tak	8 (40%)	18 (90%)
	Raczej nie	0	2 (10%)
	Zdecydowanie nie	0	0
Przygotowanie pacjentki do zabiegu	Lepiej niż zazwyczaj	15 (75%)	0
	Przeciętnie	5 (25%)	17 (85%)
	Poniżej przeciętnej	0	3 (15%)
	Zdecydowanie poniżej przeciętnej	0	0

wszystkich operowanych pacjentek w obu grupach w 7. dobie po operacji był bardzo dobry, pacjentki nie zgłaszały bólu pooperacyjnego ani uczucia dyskomfortu, poza 1 pacjentką w grupie kontrolnej (5%), u której stwierdzono patologiczną wydzielinę oraz obrzmienie – poziom bólu 1, dyskomfortu 1. U tej pacjentki zastosowano leczenie dopochwowe i uzyskano ustąpienie objawów.

Oceniono ponownie podane parametry w 14. dobie po zabiegu operacyjnym – nie stwierdzono obrzęku pooperacyjnego, zaczerwienienia, patologicznej wydzieliny ani infekcji rany pooperacyjnej u żadnej pacjentki w obu grupach. Stan po zabiegu wszystkich operowanych pacjentek z obu grup w 14. dobie po operacji był bardzo dobry, pacjentki nie zgłaszały bólu pooperacyjnego ani uczucia dyskomfortu.

Powyższe wyniki przedstawiono w tabeli 2.

Podsumowanie

Wyniki przeprowadzonej obserwacji odnośnie stosowania drobnocząsteczkowego kwasu hialuronowego przed zabiegami plastyk pochwy wykazały dobrą tolerancję

tego preparatu u pacjentek kwalifikowanych do zabiegów plastyki pochwy.

Powyższe dane obserwacyjne pozwalają również wyciągnąć wniosek o korzystnym wpływie stosowania drobnocząsteczkowego kwasu hialuronowego na jakość preparatyki ścian pochwy podczas zabiegu pochwowego i na przebieg pooperacyjny u pacjentek operowanych drogą pochwową.

Dane powyższe potwierdziły, iż właściwe przygotowanie do zabiegów pochwowych jest istotnym elementem, mającym duży wpływ na poprawę warunków operacji pod postacią łatwiejszej preparatyki tkanek operowanych, poprawy jakości śluzówki oraz mniejszego krwawienia, co potwierdzili wszyscy operatorzy.

Ponadto w grupie przygotowanej do zabiegu drobnocząsteczkowym kwasem hialuronowym i stosującej go również po zabiegu, odnotowano mniejsze nasilenie bólu i nieznamienne zmniejszenie obrzęku pooperacyjnego, co jest istotne z punktu widzenia komfortu pacjentek.

Warto podkreślić, iż wieloletnie doświadczenia i obserwacje przebiegu pooperacyjnego w zakresie gojenia tkanek po zabiegach plastyk pochwy w Klinice, wskazują

Tabela 2. Ocena objawów pooperacyjnych w 1., 7. i 14. dobie po operacji

	Odpowiedzi	Grupa obserwacyjna			Grupa kontrolna		
		1 doba	7 doba	14 doba	1 doba	7 doba	14 doba
1. Stopień obrzmienia pooperacyjnego	Brak obrzmienia	4 (20%)	20 (100%)	20 (100%)	3 (15%)	17 (85%)	20 (100%)
	Niewielkie obrzmienie	14 (70%)	0	0	14 (70%)	3 (15%)	0
	Nasilone obrzmienie	2 (10%)			3 (15%)	0	
2. Obecność patologicznej wydzieliny z pochwy	Brak	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	19 (95%)	20 (100%)
	Obecne	0	0	0	0	1 (5%)	0
3. Zaczerwienienie, infekcja rany pooperacyjnej	Brak	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)
	Obecne	0	0	0	0	0	0
4. Stan ogólny pacjentki	Dobry	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)
	Średni	0	0	0	0	0	0
	Zły	0	0	0	0	0	0
5. Ból pooperacyjny	0	5 (25%)	0	0	1 (5%)	0	0
	1	5 (25%)	0	0	5 (25%)	1 (5%)	0
	2	4 (20%)	0	0	6 (30%)	0	0
	3	5 (25%)	0	0	4 (20%)	0	0
	4	1 (5%)	0	0	2 (10%)	0	0
	5	0	0	0	2 (10%)	0	0
	6	0	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0	0
	8	0	0	0	0	0	0
	9	0	0	0	0	0	0
	10	0	0	0	0	0	0
6. Odczucie dyskomfortu w miejscu operowanym	0	5 (25%)	0	0	5 (25%)	0	0
	1	5 (25%)	0	0	6 (30%)	1 (5%)	0
	2	5 (25%)	0	0	3 (15%)	0	0
	3	4 (20%)	0	0	2 (10%)	0	0
	4	1 (5%)	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0	0
	8	0	0	0	0	0	0
	9	0	0	0	0	0	0
	10	0	0	0	0	0	0

na niskie ryzyko nieprawidłowego gojenia się rany pooperacyjnej w tej lokalizacji, jak również występowania powikłań co potwierdzają powyższe obserwacje.

Reasumując warto rozważyć zastosowanie preparatów drobnocząsteczkowego kwasu hialuronowego przed planowanymi zabiegami plastycznymi pochwy, szczegól-

nie u kobiet w okresie pomenopauzalnym ze zmianami atroficznymi błony śluzowej. Procedura ta jest dobrze tolerowana przez pacjentki, ułatwia operatorowi przebieg operacji, poprawia „komfort“ operacji, a jednocześnie stosowanie preparatu po operacji poprawia pacjentkom samopoczucie w rekonwalescencji.

Abstract

Postmenopausal changes occurring in female reproductive organs lead to the occurrence of many bothersome to most patients symptoms responsible for their significant discomfort. The problem of pelvic organ prolapse affects about 50% of women after menopause. Effectiveness of surgical treatment depends, among others, on the operative conditions, and in the case of vaginal approach procedures, on the quality of the vaginal mucosa.

Hyaluronic acid is being mentioned in the group of substances improving the quality of the mucosa. This study evaluated the impact of the use of small molecule hyaluronic acid on the course of surgery and postoperative status in patients with vaginal wall prolapse who underwent vaginoplasty. Forty female patients qualified for vaginal surgery were taken under observation, of whom twenty preoperatively were given a transvaginal small molecule hyaluronic acid. The course of surgery and postoperative status of the patients in two groups was compared. Obtained data indicated that the use of small molecule hyaluronic acid before planned vaginal procedures may have a positive effect on the quality of the preparation and the postoperative course.

Key words: small molecules hyaluronic acid, vaginal surgery, vaginal mucosa quality

Gin. Perinat. Prakt. 2020; 5, 1: 14–19

Piśmiennictwo

1. Jokar A, Davari T, Asadi N, et al. Comparison of the Hyaluronic Acid Vaginal Cream and Conjugated Estrogen Used in Treatment of Vaginal Atrophy of Menopause Women: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Community Based Nurs Midwifery*. 2016; 4(1): 69–78.
2. Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85(1): 87–94, doi: [10.4065/mcp.2009.0413](https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0413), indexed in Pubmed: [20042564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20042564/).
3. The role of local vaginal estrogene for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women 2007 position statement of The North American Menopause Society. 2007; 14: 355–369.
4. Śliwa J, Rosner-Tenerowicz A, Kryza-Ottou A, et al. Analysis of prevalence of selected anamnestic factors among women with pelvic organ prolapse. *Adv Clin Exp Med*. 2018; 27(2): 179–184, doi: [10.17219/acem/68994](https://doi.org/10.17219/acem/68994), indexed in Pubmed: [29521060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29521060/).
5. Chaliha C, Khullar V. Surgical repair of vaginal prolapse: a gynaecological hernia. *Int J Surg*. 2006; 4(4): 242–250, doi: [10.1016/j.ijsu.2005.10.015](https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2005.10.015), indexed in Pubmed: [17462358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17462358/).
6. Surgical implants. , doi: [10.3403/00055090u](https://doi.org/10.3403/00055090u).
7. Ghazi K, Deng-Pichon U, Warnet JM, et al. Hyaluronan fragments improve wound healing on in vitro cutaneous model through P2X7 purinoreceptor basal activation: role of molecular weight. *PLoS One*. 2012; 7(11): e48351, doi: [10.1371/journal.pone.0048351](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048351), indexed in Pubmed: [23173033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23173033/).
8. Dusio GF, Cardani D, Zanolbio L, et al. Stimulation of TLRs by LMW-HA induces self-defense mechanisms in vaginal epithelium. *Immunol Cell Biol*. 2011; 89(5): 630–639, doi: [10.1038/icb.2010.140](https://doi.org/10.1038/icb.2010.140), indexed in Pubmed: [21102537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21102537/).
9. Essendoubi M, Gobinet C, Reynaud R, et al. Human skin penetration of hyaluronic acid of different molecular weights as probed by Raman spectroscopy. *Skin Res Technol*. 2016; 22(1): 55–62, doi: [10.1111/srt.12228](https://doi.org/10.1111/srt.12228), indexed in Pubmed: [25877232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25877232/).
10. Gariboldi S, Palazzo M, Zanolbio L, et al. Low Molecular Weight Hyaluronic Acid Increases the Self-Defense of Skin Epithelium by Induction of β -Defensin 2 via TLR2 and TLR4. *The Journal of Immunology*. 2008; 181(3): 2103–2110, doi: [10.4049/jimmunol.181.3.2103](https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.3.2103).