

Современные методы профилактики и лечения внутриматочных синехий (обзор литературы)

П.М.Хириева[✉], Л.В.Адамян, С.А.Мартынов

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Внутриматочные синехии, или синдром Ашермана, – многогранное заболевание, является одной из основных причин вторичного бесплодия. Частота диагностики данной патологии увеличивается в последнее время. Несмотря на широкое внедрение гистероскопического адгезиолиза, лечение женщин с внутриматочными синехиями по-прежнему представляет собой большую проблему: частота рецидивов при тяжелой степени достигает 62,5%. Обзор литературы освещает современные возможности хирургического лечения, методы и средства профилактики рецидивов, а также наиболее перспективные исследования в области патогенеза и лечения синдрома Ашермана.

Ключевые слова: внутриматочные синехии, синдром Ашермана, внутриматочные спайки, профилактика развития синехий, профилактика рецидивов, гистероскопия, аменорея, бесплодие, оперативная гистероскопия, гистероскопический адгезиолизис.

[✉]dr.khirieva@rambler.ru

Для цитирования: Хириева П.М., Адамян Л.В., Мартынов С.А. Современные методы профилактики и лечения внутриматочных синехий (обзор литературы). Гинекология. 2016; 18 (5): 32–36.

Modern methods of prevention and treatment of intrauterine adhesions (literature review)

P.M.Khirieva[✉], L.V.Adamyan, S.A.Martynov

V.I.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

Intrauterine adhesions (IUA) or Asherman's syndrome – multifaceted condition, which is being diagnosed with increasing frequency in recent years and a major cause of secondary infertility. Despite the widespread adoption of hysteroscopic adhesiolysis, the management of IUAs still presents a big challenge: the recurrence rate could be up to 62.5% in severe IUAs. The literature review highlights the current capabilities of surgical treatment, methods and means of prevention of recurrence, as well as the most promising research into the pathogenesis and treatment of Asherman's syndrome.

Key words: intrauterine synechia, Asherman's syndrome, intrauterine adhesions, adhesion prevention, prevention of adhesion reformation, hysteroscopy, amenorrhoea, infertility, operative hysteroscopy, hysteroscopic adhesiolysis.

[✉]dr.khirieva@rambler.ru

For citation: Khirieva P.M., Adamyan L.V., Martynov S.A. Modern methods of prevention and treatment of intrauterine adhesions (literature review). Gynecology. 2016; 18 (5): 32–36.

В современных условиях улучшение состояния репродуктивного здоровья является приоритетным направлением государственной политики в области народонаселения. По данным Всемирной организации здравоохранения, частота бесплодного брака составляет 10–15% и не имеет тенденции к снижению, в России – превышает 15%, что считается критическим уровнем. В 54% случаев женское бесплодие сопровождается патологическими изменениями в матке, при этом нарушения функции эндометрия диагностируются у 41% женщин [1–3].

Внутриматочные синехии представляют собой патологию эндометрия, при которой происходит нарушение анатомической целостности полости матки за счет образования фибринозных спаек разной степени выраженности. Частота внутриматочных синехий, по данным разных авторов, колеблется от 0,3 до 21,5% [4, 5, 67, 68].

На сегодняшний день вопросы профилактики и лечения внутриматочных синехий остаются актуальными и требуют внимания с точки зрения репродуктивных перспектив у пациенток с данной нозологией. Первоначально расширение цервикального канала и диагностическое выскабливание полости матки длительное время являлись методами выбора при лечении внутриматочных синехий, однако вероятность перфорации матки при данной процедуре и неудовлетворительные исходы позволяют отнести их к устаревшим способам [6, 7].

Известно несколько случаев лечения внутриматочных синехий открытым хирургическим доступом с положительным эффектом, однако процедура гистеротомии оказалась малоэффективной и с появлением гистероскопии практически не используется в лечении внутриматочных синехий [8].

На сегодняшний день основным методом лечения внутриматочных синехий является гистероскопический адгезиолизис [1, 2]. Гистероскопическая хирургия считается революционной при терапии внутриматочных синехий.

Многочисленное увеличение и углубление обзора обеспечивают точное и безопасное лечение. При умеренных синехиях достаточно манипулировать тубусом гистероскопа без предварительного расширения цервикального канала, что сказывается на длительности операции и минимизирует затраты на анестезиологическое обеспечение [9–11]. Для проведения гистероскопического адгезиолиза используются разные хирургические энергии: механическая, электрическая, лазерная.

Механическое рассечение синехий при хирургической гистероскопии достаточно широко применяется при внутриматочных вмешательствах. Существует мнение, что по сравнению с электровоздействием такие вмешательства предупреждают термическое повреждение остаточного эндометрия, что благоприятно сказывается на исходах, а также снижает вероятность перфорации матки во время процедуры [9, 12–16].

Результаты использования электроэнергии в монополярном режиме оказались схожими с таковыми при биполярной резектоскопии. Тем не менее преимуществом биполярной энергии является более сфокусированное воздействие электрического тока на ткань, а также использование для растяжения полости матки электролитного раствора, что не сказывается на состоянии пациентки при перегрузке жидкостью [17].

Для внутриматочной хирургии используются Nd-YAG (неодимовый иттрий-алюминиевый гранат) и калий-фосфатный титанил лазеры [18, 19]. Они характеризуются более высокой стоимостью и увеличением повреждающего воздействия на матку, не показывают значительных преимуществ по сравнению с использованием других энергий. В связи с этим для гистероскопического адгезиолиза лазеры в настоящее время широко не применяются.

Самыми трудными и дискуссионными случаями для лечения являются тяжелые степени внутриматочных синехий, которые характеризуются полной облитерацией по-

лости матки без четкой визуализации эндометрия при гистероскопии. В таких случаях достаточно трудоемко производить адгезиолизис общепринятыми методиками, поэтому было предложено несколько инновационных гистероскопических стратегий.

По мнению многих авторов, удаление спаек должно производиться начиная с нижней трети полости с постепенным переходом на дно матки. Любые центральные синехии должны быть рассечены изначально для того, чтобы обеспечить адекватное растяжение полости матки. Плотные и пристеночные спайки должны рассекаться в конце ввиду высокого риска перфорации матки и кровотечения [16].

Р.МсComb и В.Вagner в 1997 г. предложили гистероскопический метод лечения внутриматочных синехий тяжелой степени под лапароскопическим контролем, основанный на разделении полости матки на две гемиполости путем введения в шейку матки расширителя. Впоследствии остаточная фиброзная «перегородка» рассекалась вплоть до дна матки гистероскопическими ножницами. Регулярные менструации возобновились во всех 6 случаях, 5 женщин из 6 забеременели и 4 из них родили. Перфорация матки произошла в 3 случаях, но только в 1 случае возникла необходимость дальнейшего гистероскопического адгезиолизиса [20].

Другой инновационный метод был назван его создателем техникой плуга [21]: техника заключается в проведении от 6 до 8 разрезов от дна матки к перешейку с помощью электроножа с целью увеличения полости матки и, возможно, «раскрытия» функционального эндометрия. Процедура дополняется расширением шейки матки до №12 для предотвращения стеноза шейки. Среди 7 женщин, пролеченных этой техникой, у 5 возобновились менструальный цикл и 3 забеременели. Кроме того, значительное снижение болевого синдрома было достигнуто в 2 из 4 симптоматических случаев.

Трансцервикальная резектоскопия после дилатации шейки матки с использованием ламинариев также была предложена для лечения тяжелой степени внутриматочных синехий [22]. Первый этап процедуры состоял во введении в шейку матки одного или двух ламинариев, которых оставляли на 24 ч. По прошествии указанного времени их заменяли на три или четыре ламинария, введенных до дна матки, и оставляли на 24 ч. Наконец, гистерорезектоскопическое разделение спаек проводили под контролем лапароскопии. У всех пациенток, включенных в данное исследование (n=7), возобновился нормальный менструальный цикл, и 3 забеременели (2 родов и 1 выкидыш).

Послеоперационная оценка

Оценка полости матки после адгезиолизиса является важным шагом в лечении женщин с внутриматочными синехиями. Полное их разрушение не всегда возможно в ходе одной процедуры гистероскопии, особенно в тяжелых стадиях, где отмечен высокий уровень рецидивов. R.Valle и J.Sciarra сообщили о 50 и 21,6% случаев рецидивов при тяжелой и умеренной степени внутриматочных синехий соответственно [23]. По этой причине большинство протоколов лечения включают в себя последующую оценку восстановления эндометрия после хирургического адгезиолизиса. В настоящее время нет консенсуса в отношении послеоперационного ведения пациентов. Как правило, после терапии оценка полости матки рекомендуется через 1–2 мес после начальной операции [24].

Гистероскопия остается единственным способом, который позволяет произвести точную оценку рецидива и адгезиолизис непосредственно при выявлении факта рецидива.

Данные о репродуктивных исходах получены в большинстве случаев с помощью нерандомизированных или проспективных исследований. Кроме того, важно отметить, что критическая оценка чаще всего необъективна из-за различных критериев классификации и стратегий лечения. Общая частота наступления беременности составляет от 40 до 63% в описанных ранее публикациях [10, 15, 17, 60] и зависит от нескольких факторов, таких как состояние мен-

струальной функции до и после операции, тяжести спаечного процесса и рецидива внутриматочных синехий после лечения [61].

Профилактика рецидива адгезий

Рецидив внутриматочных синехий после операции является одним из наиболее важных факторов, который может влиять на эффективность лечения. Несмотря на использование различных методов, рецидив внутриматочных синехий возникает в 3,1–23,5% случаев, в 20–62,5% – при тяжелой степени.

Внутриматочные контрацептивы и внутриматочные синехии

Одной из первых методик предотвращения рецидивов внутриматочных синехий являлось использование внутриматочной спирали [25].

Механизм действия основывается на предположении, что внутриматочный контрацептив (ВМК) может помочь физиологической регенерации эндометрия благодаря разобщению передней и задней стенок матки. Хотя многие авторы сообщали о хороших результатах [26, 27], полученные данные противоречивы ввиду неопределенности в отношении размера и вида используемых ВМК. F.Vesce и соавт. использовали ВМК с медью с хорошими результатами у 48 женщин с функциональной аменореей. В короткий период наблюдения после введения ВМК у значительного числа женщин восстановились регулярные менструации [28]. Тем не менее некоторые авторы считают, что инфекционный риск, связанный с дополнительным выделением меди, может усугубить травму эндометрия [29]. Левоноргестрел-рилизинг ВМК не рекомендуется использовать из-за его подавляющего эффекта на эндометрий [30]. Т-образный ВМК оказался слишком мал, чтобы гарантировать стабильное разобщение стенок матки. Наиболее адекватной для предотвращения повторного образования внутриматочных синехий является спираль трапециевидной формы, однако она больше не доступна на мировом рынке [31]. Несмотря на достаточно продолжительный опыт использования ВМК в качестве профилактики рецидива синехий, данных о безопасности и эффективности такого метода по-прежнему недостаточно.

Внутриматочный баллонный стент

Новый внутриматочный баллонный стент был также описан как механический способ предупреждения рецидивов внутриматочных синехий [31]. Это силиконовое треугольной формы устройство, которое соответствует нормальной треугольной форме полости матки. По данным С.Мarch и соавт., среди 1240 пациентов, пролеченных с использованием внутриматочного баллонного стента, частота наступления беременности составила 61,6%, при частоте самопроизвольного выкидыша 15,6% [31]. В недавнем ретроспективном исследовании когорты 107 пациентов с синдромом Ашермана использование внутриматочных баллонных стентов по сравнению с применением ВМК и гиалуроновой кислоты дало в результате значительно более высокое снижение частоты рецидивов [32].

Катетер Фолея

Катетер Фолея был одним из первых механических устройств, используемых для разобщения стенок матки и предотвращения рецидива внутриматочных синехий [33–35]. В исследовании, включавшем 25 случаев с умеренными и тяжелыми синехиями, в полость матки был введен катетер Фолея на 2 нед после гистероскопического адгезиолизиса. Было выявлено значительное расширение полости матки при отсутствии реформирования адгезий при умеренной степени тяжести синехий [36]. Несмотря на это, перфорация матки произошла в 2 случаях, что подтверждает относительно высокий риск осложнений данного метода.

В исследовании A.Orhuc было показано, что использование катетера Фолея сравнимо по эффективности с применением внутриматочной спирали в качестве вспомогательной терапии при синдроме Ашермана. Длительность ис-

пользования внутриматочной спирали была ограничена ввиду возможного кровотечения, тогда как катетер устанавливали в полость матки на 10 дней. Частота наступления беременности в группе с использованием катетера Фолея была выше по сравнению с частотой наступления беременности в группе с внутриматочной спиралью (33,9% против 22,5%). Кроме того, 81% женщин восстановили нормальный менструальный цикл [37]. Однако нет рандомизированных контролируемых исследований, свидетельствующих об эффективности катетера Фолея в предотвращении внутриматочных синехий. Основные опасения в использовании этого метода связаны с возможностью перфорации матки, восходящей инфекции из влагалища и дискомфорта.

Гиалуроновая кислота и другие антиадгезионные барьеры

Гиалуроновая кислота является одним из наиболее распространенных компонентов в ткани человека и участвует во многих биологических функциях, таких как механическая поддержка, миграция и пролиферация клеток. В последние десятилетия продукты, полученные из гиалуроновой кислоты, используются в гинекологической хирургии, чтобы предотвратить как внутрибрюшинные спайки, так и внутриматочные синехии [38–40]. Механизм действия препаратов на основе гиалуроновой кислоты изучен не полностью. Гиалуроновая кислота создает временный барьер между органами, который механически препятствует формированию спаек. Кроме того, установлено, что эти продукты влияют на восстановление брюшины за счет увеличения скорости распространения мезотелиальных клеток [41]. Среди продуктов на основе гиалуроновой кислоты железа гиалуронат был удален с рынка в 2003 г. из-за его токсичности [40]. Разрешенный к использованию аутокросс гиалуроновой кислоты представляет собой очень вязкий гель, образованный конденсацией гиалуроновой кислоты, и является новым антиадгезионным барьером, способным предотвратить образование спаек после гинекологических операций [42]. Систематический обзор эффективности этого препарата подтвердил, что он может предотвратить внутрибрюшинную адгезию после лапароскопической миомэктомии и образование внутриматочных синехий после гистероскопических операций [43]. Для предотвращения рецидива внутриматочных синехий используются другие антиадгезионные барьеры – химически модифицированная гиалуроновая кислота (натрия гиалуронат) и карбоксиметилцеллюлоза. В рандомизированном контролируемом слепом исследовании с участием 150 пациентов, перенесших хирургическое вмешательство или кюретаж после неполного аборта, скорость формирования внутриматочных синехий в группе, использовавшей гиалуроновую кислоту, была более низкой по сравнению с контрольной группой [44]. Еще недостаточно данных о долгосрочных клинических исходах, в том числе относительно реализации репродуктивной функции [45]. В проспективном рандомизированном исследовании T.Kim и соавт., включавшем описание 187 случаев, был использован новый дериват гиалуроновой кислоты – альгинат карбоксиметилцеллюлозы. Через 4 нед после операции и введения препарата частота рецидива внутриматочных синехий была значительно ниже по сравнению с использованием карбоксиметилцеллюлозы [46]. В работе A. di Spiezio Sardo и соавт. проведен систематический обзор данных литературы о профилактике внутриматочных синехий после хирургического лечения, который показал высокое клиническое значение гелей-барьеров из-за высокой адгезионной способности и длительности соприкосновения с поврежденной поверхностью [65].

Медикаментозная терапия

Гормональная терапия с целью восстановления слизистой оболочки полости матки после разрушения внутриматочных синехий используется достаточно давно [31, 47, 48]. Предложено много различных вариантов лечения, однако нет общего мнения о времени введения (перед и/или после операции) и сочетании препаратов (эстрадиол либо соче-

тание эстрадиола и гестагенов). Принцип терапии заключается в возобновлении роста любого остаточного эндометрия сразу после операции с двойной целью: для предупреждения возникновения новых синехий и восстановления нормальной полости матки. Предполагается, что эта цель может быть достигнута только при получении супрафизиологических уровней гормонов. Эксперименты, проведенные на мышах, показали, что введение эстрогенов в физиологических дозах снижает степень фиброза эндометрия. Несмотря на то что проадгезионные и профибротические факторы представлены в низких концентрациях, терапия низкими дозами эстрогенов не всегда эффективна для восстановления полости матки. Если повреждение эндометрия незначительно, эстрогены в соответствующей дозе способствуют дифференцировке базального слоя в функциональный, который в последующем покрывает поврежденный эндометрий и способствует восстановлению морфологической структуры. При выраженном повреждении эндометрия базальный слой теряет способность к регенерации; в месте повреждения скапливается большое количество нейтрофилов, мононуклеарных макрофагов, лимфоцитов и фибробластов, инициирующих хроническое воспаление и секретирующих различные медиаторы воспаления. В такой ситуации назначение больших количеств эстрогенов индуцирует фиброз эндометрия, обусловленный вовлечением других цитокинов, в том числе трансформирующего фактора роста β . В то же время назначение низких доз эстрогенов является причиной атрофии эндометрия ввиду недостаточности гормональной поддержки и как следствие – фиброз эндометрия, обусловленный пролиферацией фибробластов [69]. E.Myers и соавт. предложили длительное пред- и послеоперационное лечение эстрогенами у 12 женщин с тяжелой аменореей. У всех возобновился нормальный менструальный цикл, и 6 из них забеременели [49]. S.March и соавт. проводили лечение микроинтерстициальным эстрадиолом 2 мг 2 раза в день в течение 30–60 дней и медроксипрогестерона ацетатом 10 мг в день в последние 5 дней терапии эстрогенами [31]. Другие авторы (D.Yu и соавт.) рекомендовали эстрадиола валерат 4 мг в день в течение 4 нед и медроксипрогестерона ацетат 10 мг в день в последние 2 нед лечения [16]. В работе A.Liu и соавт. проведена оценка терапии эстрогенами до гистерорезектоскопического этапа: в группе женщин, получавших эстрадиола валерат в дозе 9 мг, скорость возобновления менструаций была значительно выше, чем в контрольной группе [66]. Оценка эстроген-гестагенной терапии женщин после выскабливания в I триместре, проведенная в работе J.Farhi и соавт. [62], выявила, что у пациенток, получавших гормональное лечение, объем эндометрия увеличивался на 95% в течение месяца по сравнению с женщинами группы контроля. Терапия эстрогенами до и после хирургического лечения имеет несколько преимуществ. Гормональная терапия до операции способствует максимальному росту эндометрия, а оперативное вмешательство выполняется в пролиферативную фазу. Пролонгированное применение эстрогенов позволяет достичь максимальной толщины эндометрия, улучшая тем самым ультразвуковую визуализацию, проводимую для контроля гистероскопического этапа. В послеоперационном периоде пролиферация под гормональным воздействием необходима, чтобы покрыть участки «оголенного» эндометрия. Таким образом, по мнению авторов, гормональная терапия необходима на каждом этапе лечения как важное дополнение хирургического метода.

В литературе имеются сообщения об использовании силденафила цитрата для восстановления толщины эндометрия. Этот препарат представляет собой ингибитор специфической фосфодиэстеразы 5-го типа, который усиливает сосудорасширяющий эффект оксида азота, чьи изоформы синтазы были обнаружены в матке [50]. В проспективном клиническом исследовании силденафила цитрат улучшал толщину эндометрия, составлявшую до лечения менее 8 мм, в 92% случаев [51]. Другие обнадеживающие результаты пришли из практики вспомогательных репродуктивных технологий, где сочетание эстрадиола и силденафила цитрата улучшало кровоснабжение и толщину эндометрия

у женщин с ранее неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения из-за плохой восприимчивости эндометрия [50]. Есть только два сообщения, касающихся использования sildenafil цитрата при лечении внутриматочных синехий. После терапии толщина эндометрия значительно увеличилась, и обе женщины забеременели после первого цикла лечения [52].

Стволовые клетки и регенерация эндометрия

Известно, что эндометриальная ткань обладает достаточно высоким регенераторным потенциалом. Регенерация эндометрия происходит, как правило, после менструации и родов. Исследования C.Gargett и соавт. подтверждают наличие в ткани эндометрия клеток-предшественников в виде мезенхимальных стромальных клеток [53]. Существование стволовых клеток эндометрия постулировалось много лет назад, но первые доказательства были опубликованы в 2004 г. Открытие специфических маркеров эндометриальных/прогениторных клеток позволило изучить их роль в нарушениях пролиферации эндометрия при синдроме Ашермана. Эти клетки могут быть мишенью специфической терапии для того, чтобы восстановить эндометрий в случаях его дисфункции или атрофии. При внутриматочных синехиях, которые представляют собой своеобразный «континуум» между синдромом Ашермана и тонким эндометрием, допускается наличие достаточного количества эндометриальных/прогениторных клеток, необходимого для восстановления эндометрия. Богатая эстрогенами среда – важное условие активации пула эндометриальных/прогениторных клеток, в то время как наличие инфекции приводит к повреждению, критически снижая их количество и ограничивая способность к регенерации. В нескольких работах в ходе экспериментов, проведенных на животных, отмечено положительное влияние субэндометриального введения стволовых клеток: гистологически подтвержденное уменьшение фиброза стромы с наступлением беременности в 90% случаев при введении эмбриональных стволовых клеток, а также повышение сосудистой и клеточной пролиферации при введении мезенхимальных стволовых клеток (МСК) без влияния на процессы фиброобразования, тогда как при совместном назначении с оральными эстрогенами МСК снижали степень фиброза. В ряде исследований сообщалось о введении свежих CD34+ клеток в субэндометриальную зону у женщин с синдромом Ашермана и внутриматочными синехиями: авторы отметили умеренное увеличение толщины эндометрия и возобновление менструаций с последующим наступлением беременности [53, 54, 70]. Первое описание случая использования аутологичных стволовых клеток, выделенных изолированно из собственной костной ткани женщины, для лечения тяжелых форм синдрома Ашермана было очень важным с клинической точки зрения [54]. Женщина имела в анамнезе гипоменоррею и бесплодие после диагностического выскабливания в 2005 г. Перенесла гистероскопию по поводу тяжелой степени внутриматочных синехий, и в полость матки была помещена Т-образная внутриматочная спираль на 6 мес. В течение этого времени она также получала гормональную терапию: этинилэстрадиол 0,05 мг с 5 по 25-й день цикла и медроксипрогестерона ацетат 10 мг с 20 по 25-й день. Наконец, после отказа от гормональной терапии для восстановления эндометрия в полость матки были имплантированы стволовые клетки после выскабливания на 2-й день менструального цикла. Беременность была получена после гетерологичного переноса эмбриона. Пилотное исследование, проведенное X.Santamaria и соавт. [55] с использованием аутологичных CD133+ стволовых клеток костного мозга периферической крови в сочетании с гормональной заместительной терапией, дало многообещающие результаты. Отмечено увеличение длительности менструаций, толщины эндометрия, а также активация процессов ангиогенеза при одновременном уменьшении клинических симптомов. В работе Y.Zhang и соавт. сообщается об ускорении восстановления травмы эндометрия мышцей на 7-е сутки после введения МСК, усилении неоангиогенеза, что отразилось на частоте

наступления беременности: 53,57% против 14,29% группы контроля [64]. Эти пионерские открытия могут явиться новым сценарием в терапии синдрома Ашермана.

Tu Chun-Hua и соавт. предложен инновационный метод профилактики и лечения внутриматочных синехий. Устройство, состоящее из двух взаимодополняющих систем: гормональной, содержащей эстрогены, и цитокиновой для стимуляции роста клеток – выполняет функцию восстановления нормальной анатомии полости матки и способствует процессам регенерации за счет воздействия на эндометриальные стволовые клетки. Петля внутриматочного устройства фиксируется гибкой биологически совместимой и нетоксичной мембраной, изготовленной из гиалуроновой кислоты. Авторы предполагают хорошие репродуктивные исходы после использования данного устройства за счет максимальной поверхности применения как физического барьера, локальности гормональной терапии, несмотря на низкие дозы эстрогенов, и активации стволовых клеток [63].

Также в недавнем исследовании A.Liu и соавт. [66] было установлено, что в развитии внутриматочных синехий играют роль дезинтегрины и трансмембранные металлопротеиназы семейства Adams, а именно Adam-15 Adam-17, принимающие участие в клеточной адгезии и протеолитической обработке эктодоменов разнообразных рецепторов клеточной поверхности и сигнальных молекул, причем экспрессия их выше при 3-й степени тяжести спаечного процесса. Изучение этой группы белков может привести к разработке новых средств прицельной терапии для предупреждения развития и рецидива внутриматочных синехий.

Выводы

Внутриматочные синехии представляют собой значимую патологию женской репродуктивной системы. Частота рецидивов заболевания после хирургического адгезиолиза остается высокой, в связи с чем продолжается поиск новых методов профилактики и лечения. Недостаточное количество экспериментальных данных о молекулярных механизмах развития и прогрессирования внутриматочных синехий диктует необходимость дальнейшего изучения патогенеза данного заболевания. Изменение медицинской стратегии в отношении лечения острого послеродового эндометрита, медицинского аборта с целью снижения частоты внутриматочных вмешательств, так же как изучение новых методов терапии и профилактики, может представлять основу для будущих исследований в этой области.

Литература/References

1. Адамьян Л.В., Кулаков В.И. Эндоскопия в гинекологии. М.: Медицина, 2000. / Adamian LV, Kulakov VI. Endoskopiia v ginekologii. M.: Meditsina, 2000. [in Russian]
2. Кулаков В.И., Савельева Г.М., Манухин И.Б. Гинекология. Национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа, 2011. / Kulakov VI, Sav'el'eva GM, Manukhin IB. Ginekologiya. Nacional'noe rukovodstvo. GEOTAR-Media, 2011. [in Russian]
3. Руководство ВОЗ по стандартизированному обследованию и диагностике бесплодных супружеских пар. М.: МедПресс, 1997. / Rukovodstvo VOZ po standartizirovannomu obsledovaniiu i diagnostike besplodnykh supruzheskikh par. M.: MedPress, 1997. [in Russian]
4. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г. Гинекология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. / Sav'el'eva GM, Breusenko VG. Ginekologiya. M.: GEOTAR-Media, 2004. [in Russian]
5. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 1998. / Smetnik VP, Tumilovich LG. Neoperativnaia ginekologiya. Rukovodstvo dlia vrachei. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 1998. [in Russian]
6. Levine RU, Neuwirth RS: Simultaneous laparoscopy and hysteroscopy for intrauterine adhesions. *Obstet Gynecol* 1973; 42: 441–5.
7. Schenker JG, Margalioth EJ. Intrauterine adhesions: an updated appraisal. *Fertil Steril* 1982; 37: 593–610.
8. Reddy S, Rock JA. Surgical management of complete obliteration of the endometrial cavity. *Fertil Steril* 1997; 67: 172–4.
9. Al-Inany H. Intrauterine adhesions: an update. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 986–93.
10. Deans R, Abbott J. Review of intrauterine adhesions. *J Minim Invasive Gynecol* 2010; 17: 555–69.
11. Sugimoto O. Diagnostic and therapeutic hysteroscopy for traumatic intrauterine adhesions. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 539–47.
12. Valle RF, Sciarra JJ. Intrauterine adhesions: hysteroscopic diagnosis classification, treatment, and reproductive outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1459–70.

13. Chervenak FA, Neuwirth RS. Hysteroscopic resection of the uterine septum. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 351–3.
14. DeCherney A, Polan ML. Hysteroscopic management of intrauterine lesions and intractable uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 392–7.
15. Capella-Allouf S, Morsad F, Rongieres-Bertrand C et al. Hysteroscopic treatment of severe Asherman's syndrome and subsequent fertility. *Hum Reprod* 1999; 14: 1230–3.
16. Yu D, Wong YM, Cheong Y et al. Asherman syndrome-one century later. *Fertil Steril* 2008; 89: 759–79.
17. Zikopoulos KA, Kolibianakis EM, Platteau P et al. Live delivery rates in subfertile women with Asherman's syndrome after hysteroscopic adhesiolysis using the resectoscope or the Versapoint system. *Reprod Biomed Online* 2004; 8: 720–5.
18. Chapman R, Chapman K. The value of two stage laser treatment for severe Asherman's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 1256–8.
19. Newton JR, MacKenzie WE, Emens MJ, Jordan JA. Division of uterine adhesions (Asherman's syndrome) with the Nd-YAG laser. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 102–4.
20. McComb PF, Wagner BL. Simplified therapy for Asherman's syndrome. *Fertil Steril* 1997; 68: 1047–50.
21. Protopapas A, Shushan A, Magos A. Myometrial scoring: a new technique for the management of severe Asherman's syndrome. *Fertil Steril* 1998; 69: 860–4.
22. Chen FP, Soong YK, Hui YL. Successful treatment of severe uterine synechiae with transcervical resectoscopy combined with laminaria tent. *Hum Reprod* 1997; 12: 943–7.
23. Valle RF, Sciarra JJ. Intrauterine adhesions: hysteroscopic diagnosis classification, treatment, and reproductive outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1459–70.
24. Kodaman P, Arici A. Intra-uterine adhesions and fertility outcome: how to optimize success? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19: 207–14.
25. Polishuk WZ, Kobane S. Intrauterine adhesions: diagnosis and therapy. *Obstet Gynecol Digest* 1966; 8: 41.
26. Ventolini G, Zhang M, Gruber J. Hysteroscopy in the evaluation of patients with recurrent pregnancy loss. *Surg Endosc* 2004; 18: 1782–4.
27. Polishuk WZ, Weinstein D. The Soicbet intrauterine device in the treatment of intrauterine adhesions. *Acta Eur Fertil* 1976; 7: 215–8.
28. Vesce F, Jorizzo G, Bianciotto A, Gotti G. Use of the copper intrauterine device in the management of secondary amenorrhea. *Fertil Steril* 2000; 73: 162–5.
29. March CM. Intrauterine adhesions. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995; 22: 491–505.
30. Deans R, Abbott J. Review of intrauterine adhesions. *J Minim Invasive Gynecol* 2010; 17: 555–69.
31. March CM. Management of Asherman syndrome. *Reprod Biomed Online* 2011; 23: 63–76.
32. Lin X, Wei M, Li TC et al. A comparison of intrauterine balloon, intrauterine contraceptive device and hyaluronic acid gel in the prevention of adhesion reformation following hysteroscopic surgery for Asherman syndrome: a cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170: 512–6.
33. Asherman JG. Traumatic intrauterine adhesions. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1950; 57: 892–6.
34. March C, Israel R, March A. Hysteroscopic management of intrauterine adhesions. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130: 653–7.
35. Ismajlovich B, Lidor A, Confino E, David MP. Treatment of minimal and moderate intrauterine adhesions (Asherman syndrome). *J Reprod Med* 1985; 30: 769–72.
36. Amer MI, Abd-El-Maeboud KH. Amnion graft following hysteroscopic lysis of intrauterine adhesions. *J Obstet Gynaecol Res* 2006; 32: 559–66.
37. Orbu AA, Aziken ME, Igbefoh JO. A comparison of two adjunctive treatments for intrauterine adhesions following lysis. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 82: 49–56.
38. Pellicano M, Bramante S, Cirillo D et al. Effectiveness of autocrosslinked hyaluronic acid gel after laparoscopic myomectomy in infertile patients: a prospective, randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2003; 80: 441–4.
39. Guida M, Acunzo G, di Spiezio Sardo A et al. Effectiveness of auto-crosslinked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery: a prospective, randomized, controlled study. *Hum Reprod* 2004; 19: 1461–4.
40. Metuvaly M, Watson A, Lilford R, Vandekerckhove P. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19: CD001298.
41. Reijnen MM, Falk P, van Goor H, Holmdahl L. The antiadhesive agent sodium hyaluronate increases the proliferation rate of human peritoneal mesothelial cells. *Fertil Steril* 2000; 74: 146–51.
42. Carta G, Cerrone L, Iovenitti P. Postoperative adhesion prevention in gynecologic surgery with hyaluronic acid. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004; 31: 39–41.
43. Mais V, Cirronis MG, Peiretti M et al. Efficacy of auto-crosslinked hyaluronan gel for adhesion prevention in laparoscopy and hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 160: 1–5.
44. Tsapanos VS, Stathopoulou LP, Papatlanassopoulou VS, Tzingounis VA. The role of Septrafil™ bioresorbable membrane in the prevention and therapy of endometrial synechiae. *J Biomed Mater Res* 2002; 63: 10–4.
45. Robertson D, Lefebvre G, Leyland N et al. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical practice guidelines Adhesion prevention in gynaecological surgery. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 111: 193–7.
46. Kim T, Ahn KH, Choi DS et al. A randomized, multi-center, clinical trial to assess the efficacy and safety of alginate carboxymethylcellulose hyaluronic acid compared to carboxymethylcellulose hyaluronic acid to prevent postoperative intrauterine adhesion. *J Minim Invasive Gynecol* 2012; 19: 731–6.
47. Sugimoto O. Diagnostic and therapeutic hysteroscopy for traumatic intrauterine adhesions. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 539–47.
48. Magos A. Hysteroscopic treatment of Asherman's syndrome. *Reprod Biomed Online* 2002; 4 (Suppl. 3): 46–51.
49. Myers EM, Hurst BS. Comprehensive management of severe Asherman syndrome and amenorrhea. *Fertil Steril* 2012; 97: 160–4.
50. Sber G, Fisch JD. Vaginal sildenafil (Viagra): a preliminary report of a novel method to improve uterine artery blood flow and endometrial development in patients undergoing IVF. *Hum Reprod* 2000; 15: 806–9.
51. Takasaki A, Tamura H, Miwa I et al. Endometrial growth and uterine blood flow: a pilot study for improving endometrial thickness in the patients with a thin endometrium. *Fertil Steril* 2010; 93: 1851–8.
52. Zinger M, Liu JH, Thomas MA. Successful use of vaginal sildenafil citrate in two infertility patients with Asherman's syndrome. *J Womens Health (Larchmt)* 2006; 15: 442–4.
53. Gargett CE, Nguyen HP, Ye L. Endometrial regeneration and endometrial stem/progenitor cells. *Rev Endocr Metab Disord* 2012; 13: 235–51.
54. Nagori CB, Panchal SY, Patel H. Endometrial regeneration using autologous adult stem cells followed by conception by in vitro fertilization in a patient of severe Asherman's syndrome. *J Hum Reprod Sci* 2011; 4: 43–8.
55. Santamaria X, Cabanillas S, Cervellor I et al. Autologous cell therapy with CD133+ bone marrow-derived stem cells for refractory Asherman's syndrome and endometrial atrophy: a pilot cohort study. *Hum Reprod* 2016; p. 1–10.
56. Rein DT, Schmidt T, Hess AP et al. Hysteroscopic management of residual trophoblastic tissue is superior to ultrasound-guided curettage. *J Minim Invasive Gynecol* 2011; 18: 774–8.
57. Tam WH, Lau WC, Cheung LP et al. Intrauterine adhesions after conservative and surgical management of spontaneous abortion. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002; 9: 182–5.
58. Kulier R, Kapp N, Glmezoglu AM et al. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 9: CD002855.
59. Neilson JP, Gyte GM, Hickey M et al. Medical treatments for incomplete miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 28: 3. CD007223.
60. Roy KK, Baruah J, Sharma JB et al. Reproductive outcome following hysteroscopic adhesiolysis in patients with infertility due to Asherman's syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 281: 355–61.
61. Yu D, Li TC, Xia E et al. Factors affecting reproductive outcome of hysteroscopic adhesiolysis for Asherman's syndrome. *Fertil Steril* 2008; 89: 715–22.
62. Farbi J, Bar-Hava I, Homburg R et al. Induced regeneration of endometrium following curettage for abortion: a comparative study. *Hum Reprod* 1993; 8: 1143–4.
63. Tu Chun-Hua, Yang Xiao-Li, Qin Xiao-Yun et al. Management of intrauterine adhesions: A novel intrauterine device. *Med Hypotheses* 2013; 81: 394–6.
64. Zhang Y, Lin X, Dai Y et al. Endometrial stem cells repair injured endometrium and induce angiogenesis via AKT and ERK pathways. *Reproduction* 2016. pii: REP-16-0286.
65. Di Spiezio Sardo A, Calagna G, Scognamiglio M et al. Prevention of intrauterine post-surgical adhesions in hysteroscopy. A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 203: 182–92.
66. Liu AZ, Zhao HG, Gao Y et al. Effectiveness of estrogen treatment before transcervical resection of adhesions on moderate and severe uterine adhesion patients. *Gynecol Endocrinol* 2016; p. 1–4.
67. Lasmar RB, Barrozo PR, Parente RC et al. Hysteroscopic evaluation in patients with infertility. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2010; 32: 393–7.
68. Preutthipan S, Linasmita V. A prospective comparative study between hysterosalpingography and hysteroscopy in the detection of intra-uterine pathology in patients with infertility. *J Obstet Gynaecol Res* 2003; 29: 33–7.
69. Xue X, Chen Q, Zhao G et al. The Overexpression of TGF- β and CCN2 in Intrauterine Adhesions Involves the NF- κ B Signaling Pathway. *PLoS ONE* 2015; 10 (12): e0146159. doi:10.1371/journal.pone.0146159
70. Singh N, Mobanty S, Seth T et al. Autologous stem cell transplantation in refractory Asherman's syndrome: A novel cell based therapy. *J Hum Reprod Sci* 2014; 7: 93–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хирьева Патимат Магомедовна – аспирантка гинекологического отделения ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: dr.khirieva@rambler.ru
Адамян Лейла Владимировна – академик РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, рук. гинекологического отделения ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: l_adamyana@oparina4.ru
Мартынов Сергей Александрович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. гинекологического отделения ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: s_martynov@oparina4.ru