

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Черкасова Анастасия Леонидовна

**Оптимизация подходов к диагностике и лечению внутриматочной патологии
у женщин репродуктивного возраста**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Джибладзе Теа Амирановна

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ВНУТРИМАТОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ, В ЧАСТНОСТИ, ВНУТРИМАТОЧНЫХ СИНЕХИЙ	13
1.1. Внутриматочная патология – актуальность проблемы	13
1.2. Внутриматочные синехии	15
1.3. Этиология и патогенез	16
1.4. Классификация	20
1.5. Клиническая картина	23
1.6. Диагностика	25
1.7. Лечение.....	27
1.8. Послеоперационный контроль за состоянием полости матки	29
1.9. Профилактика	30
1.10. Лазерная спектроскопия в диагностике состояния эндометрия	34
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1. Общая характеристика пациенток.....	38
2.2. Критерии включения и исключения.....	43
2.3. Методы диагностики.....	43
2.4. Лазерная флюоресцентная диагностика	48
2.5. Методы лечения	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ	56
3.1. Результаты обследования и лечения женщин 1 группы	56
3.2. Результаты обследования и лечения женщин 2 группы	66
3.3. Результаты обследования и лечения женщин 3 группы	74
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	81
ВЫВОДЫ	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	97

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	99

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В современном обществе растет количество женщин детородного возраста, обращающихся к гинекологам и репродуктологам в связи с первичным или вторичным бесплодием. В разных регионах России среди супружеских пар репродуктивного возраста частота бесплодия варьирует от 8 % до 19 % [24, 28, 64, 85], а «маточная» форма занимает одно из ведущих мест в его структуре [22, 36, 73].

Известно, что воспалительные заболевания органов малого таза и различные внутриматочные хирургические вмешательства являются факторами, которые могут приводить к развитию эндометрита [76], в результате чего возрастает вероятность возникновения не только внутриматочных синехий, но и функциональных нарушений слизистой оболочки матки, приводящих как к бесплодию, так и к невынашиванию беременности [22, 36, 73, 76].

У женщин с диагностированной внутриматочной патологией и бесплодием внутриматочные синехии выявляются более чем в 50% случаев [4, 67, 72].

Согласно исследованию, проведенному Ю.А. Петровым, в котором изучалась структура гистероскопических «находок», в результате различных вариантов ранних репродуктивных потерь, чаще всего внутриматочные синехии формируются после оперативных вмешательств, связанных с осложненным самопроизвольным выкидышем и неразвивающейся беременностью (в 10% случаев), реже с искусственным прерыванием беременности (7,1%) и лишь всего в 3% случаев после неудачных попыток переноса эмбриона в программах ЭКО [59, 76].

Внутриматочные синехии различной степени распространения могут являться причиной как маточной формы бесплодия, так и привычного невынашивания, а также аномальной локализации плаценты и, в ряде случаев, преждевременных родов, зачастую могут способствовать наступлению

внематочной беременности [66, 71, 76]. Возникшие в последние годы в репродуктивной медицине понятия «тонкого», «проблемного» или «несостоятельного» эндометрия объединяют в себе как анатомические, так и морфофункциональные нарушения в полости матки [30].

Степень разработанности темы исследования

До настоящего времени для диагностики внутриматочных синехий использовали гистеросальпингографию, а с 90-х годов ультразвуковые методы исследования и гистероскопию [76]. С начала 21 столетия наиболее информативным амбулаторным практически атравматичным методом визуализации полости матки для оценки ее состояния у женщин любого возраста, не требующим использования анестезиологического пособия и расширения эндоцервикса, является офисная гистероскопия [13, 29, 47].

Операция гистероскопического адгезиолизиса является основным хирургическим методом лечения, причем в настоящее время существует несколько различных технологий его выполнения.

Значение имеет не только хирургическое восстановление анатомической формы и размеров полости матки с максимальным бережным сохранением имеющихся участков эндометрия, за счет которых в последующем происходит регенерация, но и профилактика рецидивов и послеоперационная реабилитация. В зависимости от степени распространения внутриматочных синехий, этиологии и длительности заболевания, от используемых для лечения как хирургических, так и реабилитационных методик, будут зависеть результаты комплексного лечения [29, 30, 68, 69, 78, 83, 152].

Внедрение в современную практику оперативной минигистероскопии в сочетании с микроинструментами и лазерной энергией в соответствии с концепцией «See and treat», а также интраоперационным ультразвуковым контролем позволяет наиболее эффективно диагностировать и максимально бережно пролечивать пациенток с внутриматочными синехиями, в том числе и

при синдроме Ашермана. Не менее важной задачей является профилактика рецидивов заболевания и послеоперационная реабилитация эндометрия для дальнейшего восстановления репродуктивной функции, однако в современных рекомендациях и стандартах лечения нет четкого алгоритма диагностики, лечения, профилактики заболевания и послеоперационной реабилитации больных.

Таким образом, в современных условиях актуальной является проблема комплексного подхода к восстановлению репродуктивного здоровья женщин с внутриматочными синехиями с применением наименее травматичных хирургических методик и методов профилактики рецидивов и послеоперационной реабилитации.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения женщин с маточной формой бесплодия путем разработки комплексного подхода к диагностике и лечению внутриматочных синехий и профилактики их рецидивов с использованием лазерного излучения.

Задачи исследования

1. Определить значение современных методов диагностики внутриматочной патологии для обоснования тактики лечения женщин с маточной формой бесплодия.
2. Оценить эффективность комплексного подхода к лечению внутриматочных синехий и профилактике их рецидивов у женщин с бесплодием.
3. Оценить эффективность и обосновать необходимость применения антиадгезивного геля для профилактики внутриматочных синехий.

4. Определить роль оптической спектроскопии в диагностике морфофункциональных нарушений эндометрия у женщин с внутриматочными синехиями.

5. Усовершенствовать современные алгоритмы диагностики и лечения внутриматочной патологии у женщин репродуктивного возраста с бесплодием.

Научная новизна

Впервые разработан и научно обоснован комплексный подход к диагностике, лечению и профилактике возникновения рецидивов внутриматочных синехий как причины маточной формы бесплодия, с применением лазерных методов диагностики и лечения, интраоперационного УЗ-контроля, использования противоспаечных барьеров.

Впервые определены последовательность и роль стационарзамещающих миниинвазивных методик диагностики и лечения патологии полости матки и эндометрия у женщин с бесплодием, основанных на использовании различных типов лазерного излучения.

Впервые доказана эффективность комплексного подхода к лечению пациенток с маточной формой бесплодия, определена последовательность проведения диагностических и лечебных мероприятий для восстановления репродуктивной функции у женщин с маточной формой бесплодия.

Теоретическая и практическая значимость работы

Показана высокая эффективность разработанного комплексного подхода к диагностике и лечению пациенток репродуктивного возраста с маточной формой бесплодия и внутриматочными синехиями. Обосновано включение диагностической минигистероскопии и оптической спектроскопии в алгоритм обследования женщин с бесплодием в качестве эффективных амбулаторных методов для визуализации внутриматочной патологии и функциональной оценки

состояния эндометрия, позволяющих определить лечебную тактику, а также проводить контроль за состоянием цервикального канала, полости матки и эндометрия в послеоперационном периоде.

Минигистероскопия в сочетании с лазерными технологиями и противоспаечными средствами могут служить оптимальными методами не только хирургического лечения пациенток с внутриматочными синехиями и синдромом Ашермана без дополнительной травматизации тканей, но и эффективно способствовать послеоперационной реабилитации эндометрия и профилактики спаечного процесса.

Включение в комплексный метод лечения пациенток с «маточной» формой бесплодия противоспаечных средств для профилактики рецидивирования внутриматочных синехий, а также использование лазерных спектроскопических методик диагностики и фототерапии в послеоперационном периоде приводят к восстановлению не только анатомической формы полости матки, но и функциональной активности эндометрия, что в свою очередь является основополагающим для осуществления поставленных репродуктивных задач у женщин с маточной формой бесплодия.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа была выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины. В настоящем исследовании приняли участие 86 пациенток репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями различной степени распространённости, которые явились причиной развития маточной формы бесплодия.

Пациентки были распределены на 3 группы: 1 группу составили 50 пациенток, которым была проведена гистероскопия и лазерная деструкция внутриматочных синехий с последующим введением в полость матки антиадгезивного геля; во 2 группе было 24 женщины, которым после гистероскопии и лазерной деструкции внутриматочных синехий противоспаечный

гель не вводился; в 3 группе было 12 пациенток, которым проводили гистероскопия с инструментальным разрушением внутриматочных синехий без применения лазерного излучения и без последующего введения противоспаечного геля. 30 пациенткам 1 группы, 12-и пациенткам 2 группы и 2-м пациенткам 3 группы после оперативного лечения проведена диагностика состояния эндометрия при помощи оптической спектрометрии, после чего пациенткам, у которых были обнаружены изменения спектрометрических параметров, проводилась лазерная фототерапия.

Пациентки наблюдались в течение 6—18 месяцев после комплексного лечения. Через 3—4 месяца после лечения пациенткам всех групп проводилась контрольная миригистероскопия, при выявлении рецидива внутриматочных синехий проводилась повторная гистероскопия, лазерная деструкция внутриматочных синехий и введение антиадгезивного геля.

Основным критерием оценки эффективности лечения явилось восстановление репродуктивной функции, причём нами одинаково оценивалось как самостоятельное наступление беременности, так и ее наступление после программы ЭКО.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Травматизация эндометрия вследствие различных внутриматочных вмешательств, направленных на устранение внутриматочной патологии, а также прерываний беременности, являются фактором риска развития маточного фактора бесплодия, обусловленного как анатомическими, так и функциональными нарушениями.

2. Комплексное применение минигистероскопии в сочетании с лазерными технологиями позволяет с высокой эффективностью не только диагностировать внутриматочную патологию, но и провести адекватное лечение, направленное на восстановление репродуктивной функции.

3. Введение в полость матки антиадгезивных гелей позволяет предотвращать «слипание» стенок полости матки и повторное формирование внутриматочных синехий даже в случаях распространенного спаечного процесса.

4. Включение в комплексный метод диагностики и лечения пациенток с маточным фактором бесплодия оптической спектрометрии и фототерапии позволяет достигать высокой эффективности в восстановлении репродуктивной функции.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Основные материалы диссертации представлены и обсуждены на X Юбилейном Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2016 г.), XXIX Международном конгрессе с курсом эндоскопии (Москва, 2016 г.), XVII Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2016 г.), XI международном конгрессе по репродуктивной медицине (2017 г.), XXX Юбилейном международном конгрессе с курсом эндоскопии (Москва, 6-9 июня 2017 г.), XVIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 27-29 сентября 2017 г.), 12th Congress of the European society of gynecology (18-21 October 2017, Barcelona, Spain), XII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 16-19 января 2018 г.), XIII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 21-24 января 2019 г.).

Апробация работы состоялась на научно-методической конференции кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (протокол № 4 от 24 ноября 2021 г.).

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы внедрены в практику гинекологического отделения клиники акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Результаты научного исследования и основные рекомендации, представленные в диссертационной работе, включены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автором лично производился отбор и обследование 86 пациенток, обратившихся в клинику акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева УКБ № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России в период с 2015 по 2018 гг. Автор самостоятельно курировал и проводил консультирование пациенток. В ходе сбора материала для диссертационной работы соискателем производился забор материала, выполнялась минигистероскопия, лазерная деструкция внутриматочных синехий, послеоперационное введение в полость матки антиадгезивного геля, проведение спектрометрии и фототерапии. Все результаты проведенного исследования подвергались тщательному анализу, систематизации и статистической обработке.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, отрасли наук: медицинские науки, а также областям исследования согласно пунктам 4, 6 паспорта специальности.

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 15 работ, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (из них 2 статьи в научных изданиях, индексируемом Scopus); публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 12.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 116 страницах компьютерного текста, состоит из, введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, содержит 7 таблиц, 14 рисунков, 1 формулу. Список литературы состоит из 159 источников (86 на русском языке, 73 на английском языке).

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ВНУТРИМАТОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ, В ЧАСТНОСТИ, ВНУТРИМАТОЧНЫХ СИНЕХИЙ

1.1. Внутриматочная патология – актуальность проблемы

Одной из основных демографических проблем в современном мире является бесплодие, частота случаев которого неуклонно растет. Бесплодие – одна из самых распространенных проблем в области охраны репродуктивного здоровья в России в связи с низким уровнем рождаемости, высоким уровнем прерывания беременности, широким распространением гинекологических заболеваний, приводящих к данной патологии. В Российской Федерации уже более 10 лет осуществляется государственная программа, направленная на увеличение рождаемости. Это свидетельствует о существовании демографической проблемы в национальных масштабах [24, 28, 36, 73, 85].

Согласно исследованиям, которые проводятся во всем мире, частота женского бесплодия превалирует над мужским несмотря на то, что и частота мужского бесплодия неуклонно растет [4, 28, 71, 85, 92, 122, 132].

Первичным бесплодием в возрасте 20—44 лет в России страдают 1,9% женщин, вторичным бесплодием 3,2% женщин, что втрое превышает таковые показатели в развитых странах, таких как США, Норвегия, Финляндия, где на долю вторичного бесплодия приходится лишь 1% [24, 36, 85].

Причина женского бесплодия может быть как одна, так и сочетание двух и более, таких как эндокринные, трубно-перитонеальные, иммунологические, психологические, шеечные и маточные.

Среди основных причин женского бесплодия одну из лидирующих позиций занимает внутриматочная патология.

Причем более, чем в половине случаев (54%) бесплодие маточного происхождения является следствием таких патологических процессов матки, как гиперпластические процессы эндометрия, полипы эндометрия, миома матки и

другие, при этом у 41% женщин диагностируется нарушение функции эндометрия [4, 47, 66, 86, 118].

Многие исследователи отмечают увеличение частоты патологических изменений эндометрия в популяции у женщин репродуктивного возраста. При этом причиной этих изменений может служить не только наличие заболеваний эндо- и миометрия, но и перенесенные в связи с ними различные хирургические вмешательства [6, 21, 23, 39, 41, 52, 53]. Частота хронического эндометрита, по различным данным, варьирует в широких пределах от 0,2 до 66,3%, составляя в среднем 14%. Основным контингентом женщин, больных хроническим эндометритом, являются женщины репродуктивного возраста 25—35 лет [12, 16].

Общеизвестными факторами риска развития хронического эндометрита являются воспалительные заболевания органов малого таза и хирургические вмешательства в полости матки. А хронический эндометрит, в свою очередь, может способствовать формированию внутриматочных синехий. У пациенток с бесплодием, более чем в половине случаев, при обследовании выявляются внутриматочные синехии [20, 126].

В последние годы все чаще встречаются такие определения, как «тонкий», «несостоятельный» или «проблемный» эндометрий, объединяющие в себе как анатомические изменения полости матки в виде внутриматочных синехий различной степени распространения и истонченный атрофичный эндометрий, так и морфофункциональные нарушения эндометрия, препятствующие наступлению беременности как в естественных циклах, так и при применении вспомогательных репродуктивных методов [30, 33].

Таким образом, диагностика, лечение, профилактика рецидивов и реабилитация пациенток с бесплодием, обусловленным наличием внутриматочных синехий и хронического эндометрита и связанных с ними морфофункциональных нарушений эндометрия, является одной из актуальных проблем современной гинекологии и репродуктологии.

1.2. Внутриматочные синехии

В 1894 году Heinrich Fritsch впервые опубликовал клинический случай пациентки с внутриматочными синехиями, которые образовались после выскабливания по поводу кровотечения на 24 день после родов, с развитием в последующем вторичной аменореи. В 1927 году Bass зарегистрировал атрезию шейки матки после искусственного прерывания беременности в 1500 случаев. В 1946 году в литературе появилось описание еще 16 случаев с этой патологией. И лишь спустя 54 года от впервые опубликованного клинического случая пациентки с внутриматочными синехиями, в 1948 году израильский гинеколог Дж. Ашерман указал частоту распространения данного состояния, выполнил полное описание синдрома, который и был назван в его честь [89, 90, 120, 130].

Он выявил эту патологию у 29 женщин со стенозом внутреннего зева, что проявлялось аменореей и болевым синдромом. Автор предполагал, что подобные проявления могут быть следствием травматизации. Спустя 2 года он опубликовал серию случаев внутриматочных сращений, на этот раз – с вовлечением полости матки, характеризующихся дефектом наполнения при гистерографии [90, 96].

В 1955 году Netter и соавторы описали клиническую картину внутриматочных синехий, которые возникли вследствие перенесенного генитального туберкулеза (маточной формы). В этих случаях аменорея была первичной и лечение, которое выполняли в случае внутриматочных синехий, возникших вследствие травматизации эндометрия, было не эффективным [130].

Внутриматочные синехии – это соединительнотканые сращения, приводящие к частичной или полной облитерации полости матки. Следствием полной или почти полной облитерации полости матки, именуемой синдромом Ашермана являются аменорея и бесплодие [46].

Еще в 1950 году Дж. Ашерман в своей статье обозначил несколько теорий образования внутриматочных синехий: травматическая, инфекционная и нейровисцеральная [76, 90].

Распространенность зависит от изучаемой популяции, а также от метода диагностики и используемых систем классификации. Таким образом, распространенность трудно определить, так как методы диагностики менялись со временем и используются разные классификации.

1.3. Этиология и патогенез

Со времен прошлого столетия и до наших дней представления об этиологии и патогенезе данной внутриматочной патологии практически не изменились.

В этиологии внутриматочной патологии основную роль играют 3 основных фактора: травматизация, хроническое воспаление и гипоестрогения [98, 99, 126].

Считается, что любое внутриматочное вмешательство приводит к нарушению функции эндометрия, что впоследствии проявляется хроническим воспалением, а мельчайшее повреждение эндометрия может привести к образованию фиброзных спаек – внутриматочных синехий [12, 27, 102, 120].

Учитывая данные проведенных многочисленных исследований, можно заключить, что основной причиной формирования внутриматочных синехий является травматизация, возникшая в результате либо выскабливания полости матки при прерывании беременности, неразвивающейся беременности, неполном аборте, послеродовом кровотечении, либо в результате выскабливания полости матки и цервикального канала с диагностической и/или лечебной целью при подозрении на патологическое состояние эндометрия (полипы, гиперплазия и др.). В любом случае инструментальное или любое другое механическое вмешательство в полость матки, такие как: расширение и кюретаж в 52,4% случаев, вакуумная аспирация в 20,6%, миомэктомия в 17,5% и кесарево сечение в 9,5% случаев, ведут к травматизации эндометрия, в результате чего нарушается его функция и формируются спайки [88]. Немаловажным является и количество перенесенных внутриматочных вмешательств, которое, по мнению ряда авторов, прямо пропорционально степени тяжести внутриматочных синехий и вероятности их рецидива после лечения [96, 106, 107, 110, 145, 150].

В 2010 году Goojha С.А. и соавторы впервые описали случай наложения компрессионного шва по технике В-Lynch для остановки атонического послеродового кровотечения, после чего в дальнейшем развился синдром Ашермана [110].

Также многие авторы считают, что воспалительный компонент играет далеко не последнюю роль в начале реализации патогенетических путей формирования внутриматочных синехий [81]. Так, установлено, что наличие генитального туберкулеза у женщин в развивающихся странах является причиной формирования тяжелой степени внутриматочных синехий [80, 137].

Кроме того, предрасположенность к внутриматочным спайкам может быть связана с неспецифическими факторами, такими как возраст, раса, особенности питания и инфекционные процессы. Однако такие факторы не поддерживаются в литературе, где доминирующей причиной является хирургическая травма (частые гистероскопические операции, повторные выскабливания и инфекция) [104, 110, 128, 141, 147, 158].

Ряд авторов предполагают, что макрофаги, которые являются клеточными медиаторами воспаления, играют главенствующую роль в патогенезе внутриматочных синехий. Когда происходит повреждение целостности ткани макрофаги вступают в активный фагоцитоз, а также способствуют миграции новых мезотелиальных клеток к месту повреждения и спустя 5 дней именно макрофаги занимают лидирующие позиции в популяции лейкоцитов. В свою очередь новые мезотелиальные клетки участвуют в формировании на раневой поверхности небольших «островков», а затем и тонких мезотелиальных пластов. Все эти процессы, направленные на восстановление целостности поврежденной поверхности, способствуют тому, реэпителизация заканчивается через 5—7 дней [89, 99].

Когда трансформирующий фактор роста – бета (*TGF- β*) стимулирует макрофаги они начинают секретировать дополнительные цитокины, такие как *FGF* (фактор роста фибробластов), *PDGF* (тромбоцитарный фактор роста), *TNF α*

(Трансформирующий фактор роста – альфа) и *IL-1* (интерлейкин-1). Согласно исследованию Тао Z. и соавт. эти цитокины участвуют в адгезии [142].

Существуют работы, изучающие формирование фиброза под воздействием фактора роста соединительной ткани (*CTGF/CCN2*), которые демонстрируют, что вполне вероятно, *CTGF* проявляет себя как нисходящий эффектор *TGF- β* , действующий для усиления образования рубца ткани, а в свою очередь подавление активности *CTGF* может предотвратить прогрессирующую фиброзную реакцию, возникающую в ответ на стимуляцию *TGF- β* [138, 156].

В последние годы особое значение уделяется изучению влияния микро РНК на формирование фиброза. Микро РНК представляют собой небольшие РНК длиной от 18 до 25 нуклеотидов, которые в большинстве случаев осуществляют блокирование транскрипции или индуцирование деградации мРНК. МикроРНК - опосредованная постранскрипционная регуляция генов жизненно необходима в модуляции аспектов заживления раневого процесса, воспаления, ангиогенеза, восстановления фибробластов, апоптоза и экспрессии и функционирования внеклеточного матрикса (*ECM*), включая внутриматочные синехии [117].

Таким образом, одним из звеньев патогенеза формирования внутриматочных синехий любой степени распространения может являться хроническая активация провоспалительных реакций, в результате которой происходит повышенный синтез цитокинов и других биологически активных веществ, что в конечном итоге приводит к нарушению микроциркуляции, экссудации и отложению фибрина в строме эндометрия [54, 107]. Эти данные еще раз могут опосредованно подтвердить роль воспалительного компонента в развитии процесса после внутриматочных вмешательств на фоне инфицирования половых органов.

Приведенные выше исследования еще раз доказывают неразделенность таких понятий, как «внутриматочные синехии» и «хронический эндометрит» и их роль в нарушении имплантационной функции эндометрия, и, как следствие, развитии маточной формы бесплодия [12, 16, 20, 22, 23, 27, 37, 46, 51, 60, 74, 86].

В современных условиях хронический эндометрит представляет собой обособленную нозологическую форму заболевания эндометрия, включающего в себя симптомокомплекс клинко-морфологического синдрома, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую биотрансформацию и рецептивность слизистой функционального слоя матки. Хронизация воспалительного процесса происходит в результате нарушения тканевого гомеостаза и этапов восстановления ткани эндометрия в процессе воспалительной [14].

От 10—15% составляет частота хронического эндометрита у женщин с бесплодием, причем у 37% из них есть указания на неудачные попытки ЭКО. По этиологическому фактору выделяют специфический и неспецифический эндометрит (классификация Buskey С.Н., Fox Н. 2002 г.). Специфический эндометрит, вызывается абсолютными патогенами, например *Chlamydia trachomatis* и встречается крайне редко, в сравнении с неспецифическим эндометритом, который может быть вызван патогенным влиянием любой условно-патогенной флорой, а так же вирусами, паразитами, простейшими и грибковой флорой. Наиболее часто встречающийся неспецифический хронический эндометрит, может возникать на фоне наличия в матке ВМС, при лучевой терапии органов малого таза, бактериальном вагинозе, у ВИЧ-инфицированных пациентов, при использовании пероральных контрацептивов [14, 16, 40].

Нарушение генеративной функции женщин, во многом зависит от морфофункциональных изменений функционального слоя матки при хроническом эндометрите. Согласно данным исследования А.В. Шуршалиной (2007 г.), хронический эндометрит являлся единственной подтвержденной причиной невынашивания беременности у 52% и бесплодия у 18,8% обследованных пациенток [14]. Нарушенная рецептивность эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом, несомненно, будет негативно сказываться на результатах любых циклов в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [14]. Что так же подтверждается данными

исследования Л.Н. Кузьмичева (2002 г.) и свидетельствует о том, что хронический эндометрит имеет прямую взаимосвязь с высокой частотой неудач программ экстракорпорального оплодотворения и репродуктивных потерь в циклах ВРТ [14, 40, 86].

Таким образом, внутриматочные синехии, которые зачастую являются следствием агрессивного проявления хронического эндометрита, приводят к нарушению репродуктивной функции женщины и требуют комплексного подхода к диагностике и лечению.

1.4. Классификация

В настоящее время существует несколько классификаций внутриматочных синехий.

Впервые Toaff R. and Ballas S. в 1978 г., основываясь на результатах гистеросальпингографии, впервые представили классификацию внутриматочных синехий [81, 145].

1 степень – Атрезия внутреннего зева, без вовлечения в спаечный процесс стенок полости матки.

2 степень – Стеноз внутреннего зева, обусловленный выраженными спайками, без вовлечения в спаечный процесс стенок полости матки.

3 степень – Множественные малые спайки в области внутреннего зева и в области перешейка.

4 степень – Спайки в цервикальном канале и надперешеечной области, полностью отделяющие шейку от полости матки.

5 степень – Атрезия внутреннего зева в сочетании с облитерацией полости матки [87, 162].

March и соавт. в том же 1978 году впервые ввели гистероскопическую классификацию синехий, представленную в Таблице 1.1 [81, 121].

Таблица 1.1 – Гистероскопическая классификация внутриматочных синехий

Умеренно-выраженные синехии	Адгезии, занимающие менее $\frac{1}{4}$ полости матки. Устья маточных труб и дно матки минимально/не вовлечены в процесс.
Средне-выраженные синехии	В процесс вовлечено от $\frac{1}{4}$ до $\frac{3}{4}$ полости матки. Устья маточных труб и дно матки частично вовлечены в процесс. Нет слипания стенок матки.
Тяжелой степени выраженности синехии	Более $\frac{3}{4}$ полости матки вовлечено в процесс. Оба устья маточных труб запаяны, синехии в дне матки. Слипание стенок полости матки.

Ввиду своей простоты вышеописанная классификация [121] используется и в наши дни, однако она не в полной мере отражает всю эндоскопическую картину заболевания, а также в ней отсутствуют прогностические критерии, что является значимым недостатком.

В 1978 году О. Sugimoto предложил классификацию, где внутриматочные синехии распределили на 3 типа, в зависимости от гистологического строения: легкие – синехии в виде пленки, обычно состоят из базального эндометрия; средние – фиброзно-мышечные, покрытые эндометрием; тяжелые – соединительнотканые, плотные (фиброзные) синехии [141].

Разработанная в 1988 году Американским обществом репродуктологов классификация довольно часто используется в наши дни, она учитывает степень вовлечения в спаечный процесс полости матки, особенности менструальной функции и морфологические характеристики сращений, а также данные гистероскопии и гистеросальпингографии [54, 77, 143].

По данной классификации степень распространения внутриматочных синехий определяется суммой баллов:

- I степень (Легкая) 1—4;
- II степень (Средняя) 5—8;
- III степень (Тяжелая) 9—12.

В Таблице 1.2. представлена классификация, предложенная Американским обществом фертильности.

Таблица 1.2 – Классификация степени распространения внутриматочных синехий

Показатель	Оценка, баллов		
	Степень вовлечения полости матки	<1/3 – 1 балл	1/3–2/3 - 2 балла
Тип синехий	Нежные – 1 балл	Нежные и плотные – 2 балла	Плотные – 4 балла
Менструальная функция	Не нарушена – 0 баллов	Гипоменорея – 2 балла	Аменорея – 4 балла

В 1994 году Donnez J. с соавт. разработали классификацию [102], в которой, как считают авторы, локализация внутриматочных сращений определяет вероятность последующей благоприятной реализации репродуктивных планов (Таблица 1.3) [54].

Таблица 1.3 – Классификация внутриматочных синехий по локализации

Степень	Локализация
1	Центральное сращение (в виде «мостиков»)
1а	Тонкие или нежные спайки (эндометриальные)
1в	Мышечно-фиброзные или соединительно-тканые спайки
2	Краевое сращение (всегда мышечно-фиброзное или соединительно-тканое)
2а	Спайки в виде выступов в полость
2в	Облитерация 1 маточного устья
3	Полость матки «отсутствует» на гистеросальпингографии
3а	Закупорка внутреннего зева (верхняя полость не тронута) (синдром псевдо-Ашермана)
3в	Обширное повреждение маточных стенок (отсутствие полости матки) (истинный Ашерман)

В настоящее время в Европе и в нашей стране наиболее распространена классификация, которую впервые предложили Wamsteker и de Blok, а затем принятую Европейским обществом гинекологов-эндоскопистов в 1995 году [81, 154]. По этой классификации принято выделять 5 степеней тяжести:

I степень – единичная тонкая синехия, легко разрушаемая тубусом гистероскопа, устья маточных труб доступны осмотру, свободны;

II степень – единичная плотная синехия, не разрушаемая тубусом гистероскопа, устья маточных труб доступны осмотру, свободны;

IIa степень – синехии облитерируют внутренний зев, полость матки свободна от адгезий;

III степень – множественные плотные синехии, занимающие полость матки, одно из устьев маточных труб облитерировано;

IV степень – плотные обширные синехии с частичной облитерацией полости матки, устья маточных труб облитерированы с обеих сторон;

Va степень – фиброзирование эндометрия и I или II степень распространённости спаечного процесса;

Vb степень – фиброз эндометрия и III или IV степень распространённости спаечного процесса [81, 154].

Классификация, которая включает в себя особенности менструальной функции, данные акушерского анамнеза и степень выраженности синехий по данным гистероскопии, была опубликована Nasr и соавт. в 2000 году [81, 124].

Проблема внутриматочных сращений была описана впервые более 100 лет назад, но до настоящего времени не принято единой классификации данной патологии, которая включала бы в себя все важные для диагностики, лечения и профилактики рецидива характеристики и составляла бы базис в практической деятельности врача [14, 102, 157].

1.5. Клиническая картина

Клиническая картина внутриматочных синехий разнообразна и зависит от степени выраженности данной патологии. К основным симптомам можно отнести следующие:

- 1) изменение менструальной функции (скудные менструации или полное их отсутствие, не связанное с другой патологией);
- 2) болевой синдром;
- 3) невынашивание беременности;
- 4) бесплодие.

Степень выраженности симптомов напрямую зависит от распространенности внутриматочных синехий между стенками матки, причиной образования которых является повреждение базального слоя эндометрия. Какой будет выраженность облитерации полости матки – частичная или полная, будет зависеть от интенсивности повреждения ее базального слоя.

При частичной облитерации клинические проявления будут менее выраженными, например незначительная гипоменорея, или могут отсутствовать вовсе. При полной облитерации в подавляющем большинстве случаев наблюдается тотальная аменорея с выраженным болевым синдромом и бесплодием.

Diamond и Hellebrekers разделили сращения на 2 типа:

- первичные, те, которые образовались недавно, там, где их раньше не было;
- вторичные, те, которые подверглись адгезиолизису и рецидивировали на прежнем месте.

Согласным данным ряда исследований, беременность может наступить у женщин при отсутствии клинических проявлений, но наличием частичной облитерации полости матки. Другой вопрос как эта беременность будет протекать. Может произойти выкидыш на ранних сроках или же преждевременные роды. Возможно аномальное прикрепление плаценты и в последующем риск кровотечения, в результате чего возрастает риск материнской смертности и антенатальной гибели плода [67, 77, 87, 96, 102, 111, 116, 120, 121, 125, 126, 127, 155].

Немаловажно упомянуть, что клиническая картина ХЭ неспецифична, может проявляться нарушением менструальной функции, от скудных менструаций, до аномальных маточных кровотечений разнообразной интенсивности, периодически возникающими тянущими болями внизу живота, не связанными с патологическими изменениями органов малого, а также периодически появляющимися выделениями из половых путей, не приносящими выраженного дискомфорта. Но в большинстве случаев единственным проявлением ХЭ становится невынашивание беременности или бесплодие.

Таковыми же являются клинические проявления единичных внутриматочных сращений и сопутствующего им ХЭ.

1.6. Диагностика

Внутриматочные синехии – это патология, которая не визуализируется при гинекологическом осмотре и бимануальном исследовании.

Как говорилось выше, внутриматочные спайки впервые были диагностированы Дж. Ашерманом, который посвятил много лет своей жизни изучению причин и методов профилактики внутриматочных сращений.

Диагностику проводили при помощи рентгенологического метода, который в настоящее время называется гистеросальпингография. Данный метод исследования выгоден с экономической точки зрения. В настоящее время данный метод диагностики нашел широкое применение при диагностике бесплодия, с целью оценки проходимости маточных труб.

Согласно данным литературы рентгенологическая картина внутриматочных синехий, будет зависеть от вида сращений и их распространенности. При введении контрастного вещества, оно будет находить пути оттока через множественные ходы, в виде лабиринтов, а так же заполнять собой свободное от спаек пространство. И рентгенологическая картина будет представлена либо одиночными, либо множественными дефектами наполнения разнообразной формы, в виде множества камер, соединенных между собой и имеющих различные размеры [5, 23, 51, 89, 130].

Несмотря на то, что гистерография имеет высокую чувствительность, существует ряд исследований, в которых показана высокая частота диагностики ложноположительных результатов. При данном методе диагностики так же не представляется возможным определить распространенность и выраженность спаечного процесса, вследствие чего в настоящее время гистеросальпингография не рассматривается в качестве метода диагностики данного состояния [133, 140].

Для диагностики внутриматочных синехий может быть использована магнитно-резонансная томография. Но, учитывая высокую стоимость данного метода и сложность интерпретации, использование данного метода исследования в качестве скринингового также исключается.

Наиболее распространенным и применяемым неинвазивным методом диагностики является ультразвуковое исследование. В.Н. Демидов и соавт. в своей работе демонстрируют порядка 10 вариантов сонографического изображения полости матки с внутриматочными сращениями различной выраженности и представляют собой комбинацию частичного или полного поражения полости матки [23].

Изображение М-эха при внутриматочных сращениях может быть разным, в зависимости от толщины эндометрия и степени его сращения, но всегда визуализируется прерывистое М-эхо, то есть чередование участков эндометрия и его отсутствия. Однако, согласно данным литературы, спайки в виде изоэхогенных тяжей легче визуализируются на фоне эндометрия с повышенной эхогенностью, в конце секреторной фазы [53].

Некоторые авторы в своих публикациях указывают на низкую диагностическую точность ультразвукового исследования, однако этот момент напрямую зависит от диагностических возможностей используемой аппаратуры и уровня квалификации врача. В ряде случаев ультразвуковое исследование может быть использовано интраоперационно при выраженном спаечном процессе, с целью предотвращения осложнений, например перфорации матки [3, 115, 140].

В наши дни «офисная» или минигистероскопия является «золотым стандартом» диагностики внутриматочной патологии. Несомненно, этот метод является наиболее эффективным, так как позволяет в реальном времени, без использования анестезии, в амбулаторных условиях произвести исследование полости матки, что позволяет почти со 100% уверенностью подтвердить или опровергнуть наличие какой-либо внутриматочной патологии. Внутриматочные синехии во время гистероскопии выглядят как бледно-розовые или белесоватые тяжи, натянутые между стенками матки, иногда с вовлечением цервикального

канала. Внутриматочные сращения деформируют полость матки, уменьшают ее объем или полностью облитерируют ее. Нежные синехии визуализируются в виде светло-розовых тяжей, более плотные определяются как плотные фиброзные сращения белого цвета. При гистероскопии возможно определить форму полости матки, уровень и степень выраженности ее облитерации, а после забора материала для гистологического и иммуногистохимического исследования определить морфологическую структуру сращений, а также оценить состояние функционального слоя эндометрия [13, 35, 47].

1.7. Лечение

Лечение внутриматочных синехий, во времена Дж. Ашермана, в зависимости от клинических проявлений, выполняли при помощи зондирования полости матки, при котором зонд останавливался на уровне внутреннего зева. После этого, используя расширители Гегара, производилось расширение цервикального канала. Если расширитель большего размера встречал препятствие, то брали расширитель меньшего размера и пытались пройти внутренний зев, не прилагая усилий. Таким образом, при помощи расширителей Гегара максимальное расширение канала шейки матки и возобновление менструаций считалось прогностически благоприятным признаком [89, 90].

С 1944 по 1946 гг. Дж. Ашерманом описано 29 случаев травматической аменореи у пациенток с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. После вышеописанного хирургического вмешательства у 18 пациенток возобновились менструации с нормальным объемом кровопотери, у 9 отмечалась гипоменорея, а у 2 эффект отсутствовал. У 10 женщин из 29 наступила беременность, 5 из них закончились самопроизвольным выкидышем с последующим инструментальным удалением остатков плодного яйца, 1 беременность закончилась самопроизвольными родами с ручным отделением последа, 1 – оперативными родами (кесарево сечение), у 1 пациентки произошла антенатальная гибель плода на 8 месяце беременности и 2 беременности на

момент написания статьи продолжались [89]. Таким образом, Дж. Ашерман предполагал, что эндометрий остается в неактивном состоянии долгое время, иногда навсегда, но восстанавливает свою функциональную активность, как только зонд или иной инструмент попадает в полость матки даже при неудачной попытке разделения сращений. Этим он пытался доказать роль нейрорегуляции в восстановлении менструальной функции после хирургического лечения [89].

В те же годы малоэффективной и травматичной операцией оказалось проведение гистеротомии путем открытого хирургического доступа. Несмотря на несколько положительных результатов, широкого распространения эта методика не получила [130].

Лечение синдрома Ашермана путем гистероскопии под контролем лапароскопии предложили в 1997 г. Mc Comb и Wagner. В шейку матки вводили расширитель Гегара, в результате чего полость матки разделялась на две гемиполости. Оставшуюся фиброзную «перегородку» между двумя гемиполостями разделяли гистероскопическими ножницами, проводя ими до дна матки. При оценке результатов во всех случаях ($n=6$) наблюдалось возобновление регулярного менструального цикла, беременность наступила у 5 женщин, у 4 из них завершилась своевременными родами. В 3-х случаях наблюдалось такое серьезное интраоперационное осложнение, как перфорация матки, которая ушивалась при помощи лапароскопического доступа [80, 123].

Другая методика, предложенная в 1998 году Athanasios Protopapas и соавт., заключается в расширении шейки матки расширителями Гегара до № 12—18, при стенозе шейки матки под ультразвуковым контролем. Затем при помощи электроножа выполнялись 6—8 продольных разрезов, глубиной 4 мм в миометрии от дна матки до перешейка. Подобная методика позволяла увеличить объем полости матки. Всем пациенткам после оперативного лечения назначались препараты эстрогенов, в частности этинилэстрадиол в дозе 30 мг в сутки в течение 3 месяцев. Нормальные менструации восстановились у всех из 7 пролеченных женщин, четырем пациенткам подобное оперативное лечение проводилось дважды. Беременность наступила у 5 пациенток, одна беременность

закончилась трубным абортom, который лечили консервативно, 1 неразвивающаяся беременность и одна беременность закончилась преждевременным излитием околоплодных вод на 36 неделе беременности, экстренной операцией кесарево сечение, с последующей операцией гистерэктомии ввиду атонического кровотечения, сохраняющегося в результате приращения плаценты. В 2-х из 4-х случаев болевой синдром уменьшился [131].

Но с тех пор, как появились эндоскопические технологии, «золотым» стандартом лечения стала гистероскопия. Рассечение внутриматочных синехий тубусом гистероскопа, применение специальных ножниц, рассечение внутриматочных синехий при помощи монополярной и биполярной энергии и лазерного излучения дают возможность с полной уверенностью отнести метод гистероскопии к методу выбора. При выраженном спаечном процессе гистероскопия проводится под ультразвуковым контролем, тем самым максимально уменьшая риск перфорации [6, 21, 95, 115].

1.8. Послеоперационный контроль за состоянием полости матки

Эффективность проведенного лечения заключается в формировании полости матки с сохранением участков функционального эндометрия. Крайне важным критерием является контроль состояния полости матки после операции, учитывая риск возникновения рецидива.

По мнению ряда авторов, риск рецидива зависит от степени распространенности внутриматочных синехий. Наиболее часто рецидивы встречаются при тяжелой степени распространения внутриматочных синехий [149].

В настоящее время ни в Российской Федерации, ни в мире в целом, нет четких клинических рекомендаций, где были бы указания об обязательном контроле лечения внутриматочных синехий. Таким образом, решение о проведении контроля лечения ложится на плечи врача.

В большинстве протоколов следующим после лечения этапом следует оценка состояния эндометрия. Обычно рекомендуется проводить это исследование через 1—2 месяца после операции [114].

Ультразвуковое исследование позволяет определить толщину и структуру эндометрия, в то же время данный метод является неинвазивным и выгодным экономически. Проведение гистеросальпингографии позволяет в целом оценить полость матки, при формировании нежных послеоперационных спаек - расщепить их давлением вводимого контраста, а также позволяет проверить проходимость маточных труб [3, 23, 44, 140].

Но наиболее точным, безболезненным диагностическим методом оценки, по мнению многих исследователей, является минигистероскопия или офисная гистероскопия.

1.9. Профилактика

Профилактика внутриматочных синехий должна начинаться задолго до их появления. Начиная с момента консультирования по поводу контрацепции и планирования семьи, дабы избежать незапланированной беременности и последующего аборта, являющегося одним из основных факторов риска развития внутриматочной патологии. В то же время не должно оставаться без внимания любое внутриматочное вмешательство, которое может привести к травматизации эндометрия и как следствие, к формированию внутриматочных синехий [36, 73].

В случае лечения непосредственно внутриматочных синехий благоприятный исход зависит не только от метода оперативного лечения, но и от стратегически верного выбора метода профилактики и тактики послеоперационного ведения [77, 79].

Если с лечением данной патологии ученые пришли хоть к какому-то консенсусу, то с профилактикой все сложнее. После лечения внутриматочных синехий в подавляющем большинстве случаев менструальная функция восстанавливается. Открытым и дискуссионным остается вопрос репродукции.

Использование гормонов.

Предоперационное использование агонистов ГнРГ, в качестве угнетения функции эндометрия перед резектоскопией для предотвращения послеоперационного спайкообразования поставлено под сомнение [154].

Группа ученых во главе с Jacob Farhi пришли к выводу, что использование эстроген/гестагенной терапии оказывает благотворное влияние на процессы восстановления эндометрия после выскабливания полости матки и может быть выбрано в качестве метода профилактики образования внутриматочных синехий после аборта или выскабливания полости матки после неполного выкидыша [106].

Послеоперационная гормонотерапия эстрогенами в течение 30—60 дней и терапия прогестероном в циклическом режиме недостаточно изучена и необходимо большее количество рандомизированных исследований.

Внутриматочные контрацептивы.

Введение ВМК с Левоноргестрелом научно не доказано в качестве профилактики образования спаек, так как нет исследований, касающихся этого вопроса. Введение других внутриматочных спиралей на 1—3 месяца после операции считалось стандартной терапией в течение нескольких лет, но данный метод сомнителен, так как неизвестно, какой тип спирали необходимо использовать.

В своем исследовании на 20 пациентках Polishuk W.Z. и соавторы после оперативного лечения сразу вводили внутриматочную спираль в полость матки на 6 недель. Для этого они использовали три различные спирали (ВМС в виде кольца, петли и дуги). Антибактериальное лечение и профилактику эстрогена не использовали. По истечению 6 недель внутриматочную спираль извлекали и через 1-4 недели выполняли контрольную гистерографию. В 18 случаях диагностирован полный лизис спаек без остаточных явлений. Ученые сделали вывод о возможном использовании ВМК в профилактической цели после адгезиолиза [130, 148].

В литературе можно найти множество исследований подтверждающих положительные эффекты после использования внутриматочных контрацептивов [115, 129, 130]. В то же время другие исследователи указывают на частые случаи

эндометрита и других осложнений при их использовании. В литературе существуют данные о высоком проценте рецидива процесса на фоне ВМК. Поэтому использование данного метода профилактики также ставится под сомнение [130, 134].

Катетер Фолея.

Некоторые исследователи рекомендуют использовать катетер Фолея. Имея ряд преимуществ перед внутриматочной спиралью, его использование ограничено, так как требуется соблюдение ряда условий. Обязательным условием является нахождение пациентки в стационаре, когда катетер находится в полости матки в течение 3—4 дней, что доставляет ряд неудобств при современном темпе жизни и многозадачности большинства женщин. К тому же, при использовании данного метода, возможно возникновение неблагоприятных побочных эффектов, таких как боль, одышка и дискомфорт внизу живота [148].

В своем исследовании Orhue A.A. и соавторы в качестве профилактики рецидива внутриматочных синехий использовали два метода: введение внутриматочного контрацептива в виде петли одним пациенткам и введение катетера Фолея другим. Ученые отмечают, что в целом лечение пациенток, у которых использовался катетер Фолея, показало лучшие результаты, чем у тех, у которых использовалась внутриматочная спираль. Необходимость повторного лечения была также ниже у пациенток, у которых в качестве профилактики использовали катетер Фолея, нежели у пациенток, после применения внутриматочной спирали. Так же и частота осложнений была выше у пациенток, которым вводили внутриматочную спираль. Ученые пришли к выводу, что использование катетера Фолея является более эффективным методом профилактики рецидива внутриматочных синехий, чем использование внутриматочной спирали [125].

Гиалуроновая кислота и другие антиадгезивные средства.

В настоящее время наиболее эффективным методом считается введение в полость матки геля с гиалуроновой кислотой сразу после гистероскопии. Гиалуроновая кислота или гиалуронат является водорастворимым

полисахаридом. Растворы гиалуроновой кислоты имеют вязкоупругое свойство, которое ведет к увеличению применения гиалуроновой кислоты во время хирургических процедур. Но гиалуроновая кислота – это неидеальная субстанция для использования во время всех процедур из-за ограниченного времени нахождения на поверхностях после ее нанесения. Она быстро поступает в системный кровоток и быстро выводится катаболическим путем. Использование гиалуроната в качестве профилактики спайкообразования после хирургического вмешательства в полости матки имело переменный успех. Тогда, были разработаны производные гиалуроновой кислоты, и одним из них является карбоксиметилцеллюлоза [113, 119].

Карбоксиметилцеллюлоза может использоваться для предотвращения образования синехий как мембранный барьер в составе геля, состоящего из гиалуроновой кислоты и карбоксиметилцеллюлозы. Такой гель остается в полости матки в течение 72 часов и более, что предотвращает соприкосновение стенок и, как следствие, образование спаек [94].

Основной целью систематического обзора и метаанализа Mais. V. и соавторов было оценить эффективность применения гиалуроновой кислоты с целью профилактики спайкообразования после гистероскопических операций. Основным выводом данного обзора является то, что гель с гиалуроновой кислотой уменьшает образование спаек после как лапароскопических, лапаротомических операций, так и после гистероскопии, что повышает эффективность оперативного лечения и увеличивает репродуктивные шансы женщин [119].

В своем обзоре Kim и соавторы сравнивали эффективность деривата гиалуроновой кислоты – альгината карбоксиметилцеллюлозы и карбоксиметилцеллюлозы с гиалуроновой кислотой. Согласно результатам данного исследования у группы пациенток, у которых был использован альгинат карбоксиметилцеллюлозы, отметили уменьшение частоты рецидива внутриматочных сращений, в отличие от пациенток, у которых использовали карбоксиметилцеллюлозу с гиалуроновой кислотой. В то же время использование

этих гелей не повлекло за собой каких-либо серьезных нежелательных побочных явлений, что так же является немаловажным [113].

В то же время, по мнению Di Spiezio Sardo и соавт., определена клиническая значимость антиадгезивных гелей, за счет длительного соприкосновения с раневой поверхностью [104].

Таким образом, такая форма внутриматочной патологии, как синехии, занимает ведущее место в нарушении репродуктивной функции вплоть до бесплодия у женщин детородного возраста. Частота рецидивов внутриматочных синехий после гистероскопических операций остается достаточно высокой, что предрасполагает к поиску новых методик лечения и способов профилактики. Несмотря на внушительное количество проводимых исследований в отношении изучения патогенеза развития внутриматочных синехий, разработки наименее травматичных методик лечения и наиболее эффективных стратегий в вопросах профилактики данной патологии, проблема внутриматочных синехий по-прежнему остается актуальной и не существует стандартизированного общепринятого метода лечения и не разработаны основные стратегии профилактики, что оставляет данные вопросы открытыми и дискуссионными. Несомненно, для решения этой проблемы необходимы дополнительные исследования и разработка эффективных стандартов лечения и профилактики.

1.10. Лазерная спектроскопия в диагностике состояния эндометрия

В последние два десятилетия в гинекологической практике все чаще используется неинвазивная диагностика состояния тканей на основе использования лазерного излучения, лазерной спектроскопии [7, 55, 56].

В основе лазерной спектроскопии (ЛС) находится взаимодействие фотосенсибилизатора (ФС) и источника света определенной длины волны (λ), соответствующая максимальному пику возбуждения фотоактивного препарата. ЛС базируется на спектральном анализе биологических тканей и позволяет дифференцировать и отличать здоровые клетки и ткани от поврежденных и

выявлять воспалительные, дистрофические и опухолевые процессы [7,29,30,55,56,57].

Основопологающим является оценка преобладающего типа метаболизма в обследуемых тканях (аэробный/анаэробный) и степени микроциркуляции и оксигенации крови, и, как следствие, содержания кислорода в ткани. Принципиальным отличием и преимуществом лазерной спектроскопии является её неинвазивность и возможность «здесь и сейчас» на основе обратной связи проводить оценку интересующих врача тканей в момент обследования, определяя характер патологического процесса в этих тканях и получая возможность своевременно и персонализировано подобрать метод лечения пациентки [8,9,55,84].

ЛС основана на регистрации течения физико-химических процессов в биологических объектах – клетках или тканях. Молекула препарата фотосенсибилизатора при поглощении света определенной длины волны переходит из основного состояния (покоя) в возбужденное и/или синглетное, «жизнь» которого ограничена очень коротким отрезком времени. После этого происходит обратный переход этой молекулы в исходное состояние с выделением энергии и последующей люминесценции (флюоресцентная составляющая) облучаемого объекта. При этом возможен переход кислорода в тканях в синглетную форму с последующими физико-химическими реакциями (в присутствии ФС), в которых центральным звеном является кислород. Финальным этапом являются фотодинамические процессы, которые неизменно приводят к разрушению клеточных структур, виновником которого являются активные формы кислорода и свободные радикалы. В свою очередь ФС подвергается выраженному повреждающему цитотоксическому воздействию со стороны свободных радикалов. В случае длительной поддержки фотодеструктивного процесса происходит уменьшение концентрации ФС под действием света и уменьшение интенсивности флюоресценции. В результате происходит накопление токсичных продуктов распада фотосенсибилизатора. В литературе это явление обозначено как photo-bleaching или обесцвечивание [7,8,9,30,55,57,105].

Основными компонентами, поглощающим свет в патологически измененных тканях, являются гемоглобин (*Hb*), липиды, меланин и вода. ФС также участвует в процессе светопоглощения тканей. Наиболее оптимальным диапазоном света для проникновения в биологические ткани является длина волны 650—1000 нм, что соответствует красному и ближнему инфракрасному диапазону спектра [55].

Световые кванты с меньшей λ поглощаются *Hb* крови и меланином, с большей λ – водой. Чем больше длина волны возбуждения ФС, вызывающая флюоресценцию, тем больше глубина проникновения света и, следовательно, объем «оптической» спектроскопии и соответствующая ей «оптическая биопсия» тканей [7, 8, 9, 30, 55, 57, 105].

Различают аутофлюоресценцию или собственную флюоресценцию, которая зависит от содержания флюорофоров (веществ, способных флюоресцировать), и внешнюю – экзогенную, обусловленную введением сторонних ФС, способных избирательно накапливаться в клетках с повышенной пролиферативной активностью преимущественно при преобладании анаэробного метаболизма. Это явление послужило основой для диагностики пограничных процессов и рака с использованием фотосенсибилизаторов (фотосенс, фотодитазин, 5-аминоливуленовая кислота (5-АЛК) и другие) а также фотодинамической терапии воспалительных и онкологических заболеваний [7, 8, 9, 30, 55, 57, 105].

В последние годы флюоресцентную диагностику зачастую называют «оптической» биопсией тканей в связи с ее интеграцией с компьютерными программами для контролируемого проведения ФДТ, что позволяет в режиме экспресс-диагностики «*on-line*» и неинвазивно получать объективную и адекватную патологическому процессу информацию в течение 1—3 мин, в том числе и информацию о процессах в тканях репродуктивной системы [55, 56].

Методы лазерной флюоресцентной диагностики в гинекологии начали применять два десятилетия назад для диагностики предраковых заболеваний шейки матки, а также для мониторинга фотодинамической терапии патологических процессов вульвы (дистрофии, лишая, рака) [30, 55, 56, 57].

В течение последних лет в литературе стали появляться данные о применении «оптической» биопсии для диагностики состояния эндометрия у различных групп пациенток: с гиперпластическими процессами эндометрия в разные возрастные периоды, с предраковыми процессами эндометрия, у женщин с преждевременным истощением яичников, хроническим эндометритом и другие [8, 9, 55, 56, 57]. Определена диагностическая значимость оптической спектроскопии у этих групп больных, показан высокий уровень корреляции данных оптической спектроскопии с морфологическими критериями процессов в эндометрии – до 92% [55, 59]. В частности, при гиперпластических процессах эндометрия отмечается увеличение интенсивности флюоресценции в 2—10 раз в разных отделах эндометрия со сдвигом ее пика (у 40% пациенток) на 8—10 нм. При этом показатели оксигенации во всех отделах эндометрия были снижены на 40—65% [55, 59]. А в пременопаузе процессы снижения оксигенации и пролиферации выражены нерезко и составляют 15—20% от репродуктивной нормы. В ранней постменопаузе наблюдается выраженное снижение интенсивности оксигенации, пролиферативной активности и метаболизма. При этом уровень оксигенации не превышает 1,2 у.е., при норме 1,8—2,0, пролиферативной активности 0,3 у.е. при норме 0,8—1,0 [55, 56].

Однако в литературе нет систематизированных данных о применении методов лазерной спектроскопии у женщин с нарушениями репродуктивной функции, в том числе с маточной формой бесплодия, внутриматочными синехиями как до проведения лечения, так и в процессе, и после проведенной терапии.

ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика пациенток

В соответствии с целью исследования и задачами, поставленными для ее решения, за 2015—2017 гг. в клинике акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева ФГАОУ ВО Первый Московского Государственного Медицинского Университета имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) было проведено обследование и лечение 86 пациенток репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями различной степени распространения, которые явились причиной развития маточной формы бесплодия. Возраст пациенток колебался от 23 до 45 лет (средний возраст составил $35,3 \pm 0,6$ лет). Все пациентки обратились с жалобой на отсутствие беременности при регулярной половой жизни без использования методов контрацепции в течение года и более. Кроме того, большинство из них отмечали изменение характера менструаций. Так, жалобы на скудные и мажущие кровянистые выделения предъявляли 52 (60,4%) пациентки, отсутствие менструации отмечали 8 (9,4%) больных, лишь у 26 (30,2%) женщин характер менструальной функции не менялся.

Все пациентки репродуктивного возраста были разделены на три группы в зависимости от вида оперативного вмешательства и последующей послеоперационной профилактики рецидивов.

Первую (основную) группу составили 50 пациенток, которым была проведена гистероскопия и лазерная деструкция внутриматочных синехий с последующим введением в полость матки антиадгезивного геля.

Во вторую группу вошли 24 женщины, которым после гистероскопии и лазерной деструкции внутриматочных синехий противоспаечный гель не вводился.

В третью группу вошли 12 пациенток, которым проводили гистероскопию с инструментальным разрушением внутриматочных синехий без применения лазерного излучения и без последующего введения противоспаечного геля.

При анализе клинико-anamnestических данных 86 пациенток выявлено, что 46 из них страдали первичным бесплодием, а 40 пациенток – вторичным.

Внутри групп пациентки распределились следующим образом: 1 группа – 50 женщин, из них 29 с первичным бесплодием и 21 с вторичным; 2 группа – 24 женщины, из них 10 с первичным бесплодием и 14 с вторичным бесплодием, 3 группа – 12 женщин, из них 7 с первичным и 5 с вторичным (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Распределение пациенток 1, 2 и 3 групп по видам бесплодия ($n=86$)

Группы пациенток	Вид оперативного вмешательства	Всего женщин	Бесплодие	
			Первичное	Вторичное
1 группа	Нс, лазерная деструкция внутриматочных синехий, введение антиадгезивного геля	50	29	21
2 группа	Нс, лазерная деструкция внутриматочных синехий	24	10	14
3 группа	Нс, инструментальное разрушение внутриматочных синехий	12	7	5

Длительность бесплодия у пациенток с первичной формой составила $6,5 \pm 0,5$, с вторичной $2,3 \pm 0,6$ лет. При этом гормональные показатели находились в пределах референсных значений, овариальный цикл был сохранен.

При сборе анамнеза выяснилось, что возраст менархе составлял $13 \pm 0,5$ лет у 70 пациенток, у 5 пациенток приходился на возраст $11 \pm 0,3$ лет, а у 11 пациенток пришелся на 14 лет. Продолжительность менструального цикла у 71 пациентки составила 28—30 дней, у 8 пациенток отмечалась аменорея, и у 7 пациенток отмечалась нерегулярность менструального цикла.

В Таблице 2.2 представлена характеристика менструальной функции у 86 обследуемых пациенток.

Таблица 2.2 – Особенности менструальной функции у пациенток I, II и III групп (n=86)

	1 группа 50 человек	2 группа 24 человека	3 группа 12 человек
Регулярный менструальный цикл	41 (47,6%)	20 (23,3%)	10 (11,6%)
Нерегулярный менструальный цикл	3 (3,4%)	3 (3,5%)	1 (1,2%)
Отсутствие менструации	6 (7%)	1 (1,2%)	1 (1,2%)

У некоторых женщин были диагностированы состояния, которые могли существенно влиять на состояние репродуктивной системы и, как следствие, быть одной из основополагающих причин бесплодия.

Воспалительные заболевания органов малого таза, в анамнезе были диагностированы и пролечены у 24 (28%) женщин. У 13 (15%) в анамнезе имели место частые вульвовагиниты, вызванные условно-патогенной и патогенной микрофлорой. Из них у 1 (1,2%) пациентки в анамнезе имела место хламидийная инфекция, у 50 (58%) обнаружено бессимптомное носительство условно-патогенной микрофлоры *Ureaplasma parvum*, среди условно-патогенной микрофлоры наиболее часто выявлялись *E.coli*, *Candida albicans*, *S.epidermidis*, *S.aureus*.

Оперативные внутриматочные вмешательства, а именно: гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием эндоцервикса и эндометрия с последующим гистологическим исследованием соскобов имели место у 72 (83,7%) пациенток, показанием явились гиперплазии и/или полипы эндометрия.

При сборе анамнеза и диагностике, проводимой в рамках исследования, выявлено, что у 22 (25,6%) обследуемых женщин имели место миоматозные узлы. Из них у 8 (9,3%) миоматозные узлы располагались интерстициально и имели склонность к центрипетальному росту, их размер колебался от 1 до 3 см. У этих пациенток не отмечалось роста данных узловых образований, они не деформировали полость матки. Эти женщины находились под наблюдением у гинеколога и им 1 раз в 6 месяцев проводили ультразвуковое исследование. У 12 (11,63%) интерстициальные миоматозные узлы были размером до 3 см. У 2 (2,326%) пациенток миоматозный узел располагался субмукозно, в связи с чем

этим пациенткам была выполнена гистерорезектоскопия. К моменту обращения у обследуемых пациенток субмукозных миоматозных узловых образований обнаружено не было.

При проведении диагностической гистероскопии признаки хронического эндометрита, такие как очаговая гиперемия слизистой оболочки матки, точечные кровоизлияния, неравномерное утолщение эндометрия обнаружены у 50 (43%) пациенток.

В Таблице 2.3 представлена частота гинекологической патологии в настоящее время и в анамнезе у обследуемых пациенток.

Таблица 2.3 – Характер и частота гинекологической патологии у исследуемых женщин в настоящее время и в анамнезе

Гинекологическая патология	В анамнезе	В настоящее время
ВЗОМТ	24 (28%)	-
Миома матки	22(25,6%)	20 (23,26%)
Вагиниты, в т.ч. ИППП	13 (15%)	-
Полипы, гиперплазия эндометрия	72 (83,7%)	-
Хронический эндометрит	-	50 (43%)

Что касается акушерского анамнеза, то роды были в анамнезе у 32 (69,5%) из 40 пациенток с вторичным бесплодием, причем одни роды – у 25, двое родов – у 7 женщин; искусственное прерывание беременности имело место у 23 пациенток, у 10 из них – более трех раз. В 20 (23%) наблюдениях в прошлом были самопроизвольные выкидыши, из них у 4 женщин – более трех раз. Осложнения после медицинского аборта или инструментальных вмешательств после самопроизвольных выкидышей (острый эндометрит, сальпингоофорит, повторное выскабливание по поводу остатков плодного яйца) наблюдались у 27 (31,4%) пациенток. У 8 (9%) женщин встречались осложнения в послеродовом периоде (метроэндометриты, кровотечения), которые стали причиной внутриматочных вмешательств.

В Таблице 2.4 отображена репродуктивная функция женщин с вторичным бесплодием. Показано количество осложнений (кровотечение в послеродовом периоде, формирование плацентарного полипа, наличие остатков плодного яйца и

др.) после того или иного исхода беременности, которые привели к дополнительным внутриматочным вмешательствам и, как следствие, формированию внутриматочных синехий.

Таблица 2.4 – Характеристика репродуктивной функции у женщин с вторичным бесплодием (n=40)

Исход беременности	Общее количество	Частота исходов беременности	Количество женщин	Осложнения
Роды	32	Одни	25	8
		2 и более	7	
Самопроизвольный выкидыш	20	1-2	16	10
		3 и более	4	
Искусственное прерывание беременности	23	1-2	13	17
		3 и более	10	

У 46 пациенток с первичным бесплодием в анамнезе имели место: ВЗОМТ у 15 женщин (17,5%) и воспалительные заболевания нижних отделов половых органов у 8 (9%), гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание по поводу полипов, гиперплазии эндометрия у 30 из них (35%). Диагностические внутриматочные вмешательства были в анамнезе у 16 (18,6%) пациенток. Гистерорезектоскопия субмукозного миоматозного узла произведена одной пациентке (1%), а у 5 (6%) женщин диагностированы интерстициальные миоматозные узлы с центрипетальным ростом, не деформирующие полость матки, размером до 25 мм.

У 40 пациенток с вторичным бесплодием имели место ВЗОМТ у 9 (10,5 %) женщин и воспалительные заболевания нижних отделов половых органов у 5 (6%) пациенток. Внутриматочные вмешательства с диагностической и лечебной целью имели место у всех 40 (46,5 %) пациенток со вторичным бесплодием. Миоматозные узлы ранее были диагностированы у 16 (18,6%). Указания на наличие хронического эндометрита были у 26 (31%) пациенток с первичным бесплодием и у 11 (12,8%) – с вторичным.

Внутриматочные вмешательства имели место в анамнезе у всех 86 пациенток. Причем наиболее часто выполнялись диагностические выскабливания стенок полости матки у пациенток как с вторичным, так и с первичным бесплодием. 58 (67,4%) женщин ранее прибегли к вспомогательным репродуктивным технологиям (программы ЭКО и ПЭ). В результате у 20 наступила беременность, а у 5 беременность завершилась родами.

2.2. Критерии включения и исключения

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Получение в письменном виде информированного согласия пациентки на участие в исследовании.
2. Пациентки в возрасте 23—45 лет.
3. Установленный диагноз внутриматочных синехий.
4. Бесплодие.

Критерии невключения пациенток из исследования:

1. Наличие сопутствующей соматической патологии.
2. Наличие гинекологической патологии (опухоли яичников, миома матки (субмукозная и/или деформирующая полость матки), эндометриоз).
3. Острые воспалительные заболевания органов малого таза.
4. Противопоказания к проведению гистероскопии.

Критерии исключения пациенток из исследования:

Наличие злокачественных новообразований.

2.3. Методы диагностики

У всех пациенток подробно выяснялись жалобы и причины обращения в стационар, их длительность, клиническое проявление, анализировались данные анамнеза о проводимом лечении данной патологии и его объеме (оперативное, консервативное).

Немаловажное значение отводилось сбору анамнеза: с целью изучения наследственных факторов, перенесенных заболеваний, как соматических, так и инфекционных, а так же аллергологического статуса.

Особое внимание уделяли информации об особенностях менструального цикла: возраст менархе, регулярность, длительность менструального цикла, характер менструальных выделений.

При изучении информации о репродуктивном анамнезе женщины обращали внимание на возраст начала половой жизни, использование методов контрацепции, данные о реализации репродуктивной функции (наличие беременности в анамнезе и их исход, длительность бесплодия) [75].

Также выясняли условия труда и быта, наличия вредных привычек (курение, чрезмерное употребление алкоголя, наркомания).

При сборе гинекологического анамнеза особое внимание уделялось хирургическим вмешательствам на матке, их объему, количеству, наличию осложнений, клиническому течению послеоперационному периоду.

При общем осмотре оценивали общий вид пациентки, телосложение, состояние кожи и слизистых оболочек, подкожно-жировой клетчатки, волосяной покров. Рассчитывали индекс массы тела по формуле: $ИМТ = \text{масса тела} / \text{рост}^2$ (кг/м²).

Проводили осмотр и пальпацию молочных желез в положении стоя и лежа. Определяли наличие или отсутствие выделений из молочных желез [75].

При гинекологическом исследовании немаловажное внимание уделялось осмотру, в ходе которого оценивался характер и степень оволосения, развития больших и малых половых губ, а также наличие или отсутствие изменений кожи наружных половых органов и слизистой вульвы, в том числе патологического характера. При помощи зеркал проводили осмотр и оценивали: состояние слизистой влагалища, состояние шейки матки путем определения ее формы, наличия или отсутствия рубцовых изменений; изменений на шейке матки, в том числе и патологических. Пациенткам, у которых были обнаружены изменения на шейке матки, проводилась расширенная кольпоскопия, с целью исключения или

подтверждения патологии шейки матки. А так же всем пациенткам проводилась оценка характера, объема и цвета выделений совместно с кольпотестом. Всем пациенткам проводилось двуручное исследование органов малого таза с целью определения формы и размера матки, ее болезненность/безболезненность при пальпации, положения и подвижности, наличия или отсутствия болезненности/безболезненности в области придатков, их подвижность, размер, наличие или отсутствие объемных образований малого таза [81].

Лабораторное обследование пациенток проводилось на амбулаторном и стационарном этапах, согласно Приказу Министерства Здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», действующему на момент проведения исследования, в настоящее время действует Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20.10.2020 N 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» [62, 63]. Обследование включало в себя:

Общий (клинический) анализ крови развернутый, анализ крови биохимический общетерапевтический, коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза), определение основных групп крови (*A, B, O*) и резус-принадлежности, определение антител к бледной трепонеме в крови, определение антител классов *M, G* к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ 1, ВИЧ 2 в крови; определение антител классов *M, G* к антигену вируса гепатита *B* и вирусу гепатита *C* в крови; исследование уровня фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, общего эстрадиола, пролактина, общего и свободного тестостерона, 17-гидроксипрогестерона, прогестерона [2], антимюллерова гормона, свободного тироксина, тиреотропного гормона; анализ мочи общий; УЗИ органов малого таза трансабдоминальное (трансвагинальное); рентгенография легких (флюорография) или документальное подтверждение – 1 раз в год; ЭКГ; микроскопическое исследование влагалищных мазков; цитология мазков (РАР-тест); ПЦР на *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*;

микробиологическое исследование отделяемого женских половых органов на уреоплазму; молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на вирус простого герпеса 1, 2 типа; молекулярно-биологическое исследование отделяемого цервикального канала на цитомегаловирус [62, 63].

Перед оперативным вмешательством пациентки были осмотрены и проконсультированы терапевтом, анестезиологом, с целью исключения противопоказаний для оперативного лечения.

Трансвагинальное ультразвуковое исследование и доплерометрию осуществляли на ультразвуковом аппарате «*Toshiba SSH-140A*» с трансвагинальным конвексным датчиком с частотой 6,5 МГц. Оценивались анатомические особенности матки и придатков по стандартному протоколу [46]. Особое внимание при этом уделялось сонографическим характеристикам эндометрия: оценивали его толщину, эхогенность и структуру срединного М-эхо. Прицельно выявляли диагностические критерии ХЭ, разработанные В.Н. Демидовым и соавторами: расширение полости матки за счет наличия воспалительного экссудата или пузырьков газа, неравномерная толщина эндометрия, асимметрия толщины переднего и заднего листков эндометрия, неоднородность структуры эндометрия с наличием гиперэхогенных включений в его базальном слое и в зоне центрального М-эхо, волнистый контур срединного М-эхо, истончение эндометрия менее 7 мм, разрывы в линейной структуре эндометрия (синехии), варикозное расширение вен миометрия более 3 мм [23,39,55].

Всем пациенткам первой и второй группы в первую фазу с целью визуальной оценки состояния полости матки и эндометрия выполняли минигистероскопию (офисную гистероскопию), которая проводилась с использованием диагностического (офисного) гистероскопа фирмы «*Karl Storz*» (Германия) с наружным диаметром рабочей части 3,6 мм, который имеет встроенный оптоволоконный световод и систему постоянного орошения (ирригации и аспирации) полости матки [55]. Данный гистероскоп оснащен операционным каналом, что позволяет выполнять внутриматочные

вмешательства без расширения цервикального канала, не прибегая при этом к анестезии, которая необходима при использовании других гистероскопов. В качестве рабочей среды стандартно использовался стерильный физиологический раствор.

Морфологическое исследование биоптатов проводили в лаборатории кафедры патологической анатомии имени акад. А.И. Струкова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Е.А. Коган). Образцы тканей помещались в стерильные контейнеры, заполненные 10% нейтральным раствором формалина. Не позднее чем через 24 часа, контейнеры с образцами тканей доставлялись в лабораторию для морфологического и иммуногистохимического исследований. Гистологические срезы толщиной 4—6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Особое внимание в процессе световой микроскопии уделялось выявлению признаков хронического эндометрита: наличие лимфогистиоплазмочитарной инфильтрации базального и функционального слоев эндометрия, расположенной диффузно или чаще очагово, вокруг желез и кровеносных сосудов, обнаружению плазматических клеток и очагового фиброзированию в строме эндометрия, стенки спиральных артерий со склеротическими изменениями. В «окно имплантации» оценивались морфологические маркеры рецептивности эндометрия [14, 43, 49, 55, 58, 59].

Как показывает статистика [17], статистическому анализу может быть подвергнута не только результативность нового метода лечения, но и эффективность работы самого врача. Таким образом, для проведения статистического анализа и сопоставления данных по группам пациенток, необходимо сопоставить их между собой для получения вероятностных ошибок. Для этого необходимо определить показатель P , который позволяет определить вероятность того, что значение критерия окажется не меньше критического значения при условии справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различий между исследуемыми группами, или можно сказать иначе, P есть вероятность ошибки [17].

В данной работе с использованием офисного пакета приложений *Microsoft Office 2019* проводился анализ статистической обработки полученного материала, программа “*Microsoft Excel*” на персональном компьютере Samsung 530U. С целью оценки полученных результатов определяли достоверность различий P по таблице Стьюдента и коэффициент корреляции для уровней значимости 0,05; 0,01; 0,001 [83].

2.4. Лазерная флюоресцентная диагностика

Лазерная флюоресцентная диагностика использовалась в нашем исследовании, как дополнительный миниинвазивный экспресс-метод оценки состояния и характера тканей. Данный метод диагностики, основан на программном алгоритме, благодаря которому происходит сравнение и выявление отличий в спектрах патологических и интактных тканей и органов [55].

Лазерная флюоресцентная спектроскопия – это «оптическая биопсия», которая осуществлялась медицинским спектрометром «ФОТОН-БИО 637» (производитель ООО «ФОТОН-БИО», Россия) в режиме экспресс-диагностики. Длина волны возбуждающего красного лазерного излучения – 637 нм (выходная мощность – 20 мВт) [30, 55]. Спектральный диапазон данного оптического спектрометра – 500-800 нм. Во время исследования для обеспечения асептического контакта оптического волокна и полости матки использовали световодные стерильные медицинские насадки «ФОТОН-БИО Д» (производитель ООО «ФОТОН-БИО», Россия). Помимо этого, эти насадки защищали оптический световодный инструмент от загрязнений, тем самым обеспечивая точность воспроизводимых результатов измерений [7, 29, 30, 55, 56]. Определяли оптический отклик тканей путем анализа амплитудно-спектральных характеристик, что позволило рассчитать индексы оксигенации эндометрия (%), пролиферативной активности (относительные единицы), микроциркуляции (относительные единицы), структурированности (относительные единицы).

Полученные данные сравнивали с референсными значениями, определенными в процессе создания программного обеспечения [7, 29, 30, 55, 56].

Для работы и управления прибором использовали программу *PHOTON-BIO*, основными функциями которой являются: поверка всех оптических модулей и световодных частей прибора; проведение диагностики (спектроскопия отражения белого света, фотолюминесцентная спектроскопия) состояния эндометрия; создание и хранение базы данных пациенток; хранение амплитудно-спектральных характеристик тканей эндометрия; вычисление индексов насыщенности тканей эндометрия кислородом, микроциркуляции, пролиферативной активности, структурированности [26, 28, 29, 30, 55, 56].

Световодный оптический инструмент со стерильной насадкой через наружный зев вводился в полость матки до дна, с целью проведения диагностики функционального и структурного состояния эндометрия [55]. Запись оптических спектральных откликов проводилась в трех точках – дне полости матки, средней части полости матки и в области внутреннего зева, в то время, когда световодный инструмент низводили от дна полости матки к внутреннему зеву. Интактной точкой сравнения, являлась кожа внутренней поверхности бедра пациентки. В этой точке также производилась запись спектров фотолюминесценции и отражения. Индексы оксигенации, пролиферативной активности и структурированности вычислялись благодаря программе аппаратного комплекса, путем анализа данных, записанных в графической и цифровой формах [55, 56, 57].

Индексы, отражающие структурные и функциональные характеристики эндометрия, рассчитывались следующим образом [57]:

1. Индекс оксигенации (I_{oxygen}) выражался в процентах (%), показывая степень насыщенности ткани эндометрия кислородом и определяется по формуле (2.1):

$$I_{\text{oxygen}} = \frac{(I_{515} + I_{615})}{2 - I_{578}},$$

$t_{\text{ЭК}}$

где:

I_{578} , I_{515} , I_{615} – значения интенсивностей в спектре отражения в точках 578 нм, 515 нм, 615 нм соответственно;

$t_{\text{экс}}$ – время экспозиции излучения от источника белого света, выраженное в мс [57].

Длина волны 578 нм соответствует пику поглощения окисленного гемоглобина, а длины волн 515 и 615 нм находятся на периферии его поглощения [7, 30, 55, 57].

2. Индекс пролиферативной активности (*Iproliferation*) определялся как интегральная интенсивность спектра фотолюминесценции ткани, нормированная на интегральную интенсивность спектра фотолюминесценции интактной кожи на внутренней поверхности бедра. При нормальном менструальном цикле у пациентки имеется прямо пропорциональная зависимость значения пролиферативной активности от фазы и дня цикла [57].

Индексы оксигенации и пролиферативной активности определялись для трех точек внутри матки – дно, середина полости, область внутреннего зева [7,30,55,56,57].

3. Индекс структурированности (*Istructure*) отображал степень отличия трех внутриматочных фотолюминесцентных спектров и вычислялся как интегральная интенсивность максимального спектра, нормированная на сумму модулей разностей интегральных интенсивностей трех пар внутриматочных спектров. Высокий индекс структурированности (более 2) свидетельствует о хорошей структурированности различных отделов эндометрия, выстилающего полость матки [55, 56, 57].

Благодаря полученным результатам оценивалась структура и функция эндометрия, что явилось основой для выбора дальнейшего лечения и средством контроля за проводимым лечением [29, 30, 55, 56, 57].

Лазерную флюоресцентную диагностику проводили в амбулаторных условиях, при этом выполнение диагностической процедуры не требовало обезболивания и специальных инструментов. В асептических условиях, после обработки влагалища и шейки матки раствором антисептика, в полость матки в

стерильной насадке вводился световод, представляющий собой сложную оптическую систему. Дистальный конец световода достигал дна матки, где производили первое измерение. Далее световод низводили до внутреннего зева, в процессе низведения производили измерение в средней трети полости матки и в области внутреннего зева. В завершении процедуры проводили измерение флюоресценции в любой точке кожи на внутренней поверхности бедра [55].

Результаты исследования были получены одновременно с окончанием измерений в результате программного анализа компьютерной программы [29, 55].

2.5. Методы лечения

Методом выбора при лечении внутриматочной патологии является оперативная гистероскопия, благодаря которой возможно восстановление нормальной анатомии полости матки с наименьшей травматизацией и под визуальным контролем.

Перед оперативным лечением с пациентками проводилась беседа, где им были разъяснены возможные осложнения и вероятность рецидива. На дооперационном этапе все пациентки давали письменное информированное согласие на проведение хирургического лечения в соответствующем объеме.

Для проведения гистероскопических операций использовали гистероскопы со световолоконной оптикой фирмы «Karl Storz» различного диаметра, в том числе и с рабочими каналами [83]. В качестве дистензионной среды использовали 0,9% раствор хлорида натрия. С помощью *Homou Hysteromat* фирмы «Karl Storz» создавалось и поддерживалось постоянство давления в полости матки на уровне 60—100 мм рт.ст. [10, 25, 46, 83].

При внутриматочной эндохирургии лазерное воздействие осуществлялось при помощи твердотельного лазера на алюмо-иттриевом гранате с неодимом (*Nd-YAG*) с длиной волны 1,06 мкм в непрерывном режиме на базе установки «Medilas 5010 Fibertom» фирмы «Dornier» (Германия) [46]. В качестве оптимального волновода использовали гибкие световоды из высокоочищенного кварцевого

стекла. Контактный метод волокно-ткань осуществляли при помощи *Nd-YAG*-лазерного излучения в непрерывном режиме, а также в импульсном с частотой следования импульсов 10—15 Гц и выходной мощностью излучения 30 Вт [18,25,47].

Всем 50 пациенткам первой группы под внутривенной анестезией, после санации влагалища раствором хлоргексидина, выполнялась гистероскопия, лазерное разрушение внутриматочных сращений с последующим формированием полости матки треугольной формы, с обязательной визуализацией устьев маточных труб. Лазерохирургическое вмешательство осуществляли без расширения цервикального канала с помощью минигистероскопа со световолоконной оптикой фирмы “Karl Storz”, диаметром 3,6 мм, оснащенного каналом для операционных инструментов диаметром 1,8 мм, что позволяло исключить дополнительную травматизацию тканей и предотвратить интраоперационные осложнения. В качестве дистензионной среды использовали 0,9% раствор хлорида натрия [83].

У 38 женщин первой группы, с почти полной облитерацией полости матки фиброзными сращениями, с целью исключения риска перфорации матки, лазерохирургическое воздействие выполняли под ультразвуковым контролем трансабдоминальным датчиком с использованием ультразвукового аппарата «*Toshiba SSH-140A*».

12 пациенткам первой группы с единичными сращениями, гистероскопию и лазерную деструкцию внутриматочных синехий производили без ультразвукового контроля.

У всех пациенток этой группы была сформирована треугольная полость матки с обязательной визуализацией устьев маточных труб.

Для профилактики спаечного процесса после операции в полость матки под эхографическим контролем вводили антиадгезивный гель, в состав которого входят: гиалуроновая кислота, карбоксиметилцеллюлоза и альгинат натрия. Гель образовывал вязкое смазывающее покрытие, обеспечивая скольжение соседних поверхностей, создавая временный барьер между поврежденными тканями, что

предупреждало их «слипание». Гель оставался в полости матки в течение 72-96 часов. Противоспаечный гель является биodeградируемым покрытием, которое разделяет соприкасающиеся поверхности только на период критической фазы раневого заживления и послеоперационного спайкообразования, не влияя на процессы регенерации, а впоследствии полностью рассасывается [83, 104, 107].

24 женщинам второй группы под внутривенной анестезией, после санации влагалища раствором хлоргексидина без расширения цервикального канала, выполняли гистероскопию с лазерной деструкцией внутриматочных сращений, используя минигистероскоп со световолоконной оптикой фирмы «*Karl Storz*», диаметром 3,6 мм с каналом для операционных инструментов диаметром 1,8 мм [15, 83]. С помощью *Homou Hysteromat* фирмы «*Karl Storz*» создавалось и поддерживалось постоянство давления в полости матки на уровне 60–100 мм рт.ст. [10, 47]. Причем у 16 из них внутриматочные синехии представляли собой распространенный процесс, и им гистероскопия выполнялась под ультразвуковым контролем трансабдоминальным датчиком с использованием ультразвукового аппарата «*Toshiba SSH-140A*». Пациенткам этой группы после формирования треугольной полости матки, с обязательной визуализацией устьев маточных труб, противоспаечный гель не вводился.

Пациенткам третьей группы под внутривенным наркозом, проводилась санация влагалища раствором хлоргексидина, после чего шейка матки фиксировалась пулевыми щипцами, проводилось зондирование полости матки и с помощью расширителей Гегара выполнялось расширение цервикального канала до 7,5 мм, после чего под контролем жесткого гистероскопа диаметром 7,5 мм фирмы «*Karl Storz*» (Германия) выполняли разрушение внутриматочных сращений при помощи кюретки [47]. У 2 пациенток, с распространенными внутриматочными синехиями, их разрушение проводили под ультразвуковым контролем трансабдоминальным датчиком с помощью ультразвукового аппарата «*Toshiba SSH-140A*». Остальным пациенткам разрушение внутриматочных спаек проводилось без ультразвукового контроля. Так же, как и пациенткам 2 группы, женщинам данной группы противоспаечный гель не вводился.

Стоит отметить, что 69 пациенткам производили биопсию эндометрия с последующим гистологическим исследованием, в ходе которого определяли фрагменты эндометрия фазы пролиферации, фрагменты фиброзной ткани с единичными эндометриальными железами (ткань внутриматочных синехий), в большинстве случаев (61—81%) отмечали неравномерное распределение желез, очаговый фиброз стромы, утолщение стенок спиральных артерий. У 56 из них имели место признаки хронического эндометрита: выраженная лимфомакрофагальная инфильтрация стромы с примесью полиморфно-ядерных лейкоцитов, формирование лимфоидных фолликулов в сочетании с фиброзом стромы, утолщением стенок спиральных артерий [83].

Всем пациенткам в раннем послеоперационном периоде проводилась противовоспалительная терапия, как с целью профилактики инфекционных осложнений после оперативного вмешательства, так и с целью этиотропной терапии выявленного ранее воспалительного процесса различной этиологии [46]. Терапия включала в себя назначение курса антибактериальных препаратов в сочетании с антимикотическими, а также нестероидных противовоспалительных средств.

48 женщинам проводилась комплексная фототерапия, включающая использование природных фотосенсибилизаторов, содержащих производные хлорофилла *b* (хлорофиллины), после чего проводилось внутриматочное лазерное облучение эндометрия, излучением с длиной волны 637 нм, которая соответствует пику поглощения хлорофилла *b* в красной области спектра [29, 30, 159].

Хлорофилл-содержащие препараты принимались пациентками в течение 4-6 недель. В зависимости от степени накопления фотосенсибилизатора, что контролировалось спектроскопией, в среднем спустя 14-20 дней от начала приема препарата проводилось внутриматочное лазерное облучение [30]. В зависимости от исходного состояния эндометрия – уровня нарушения пролиферативной активности, структурированности, степени гипоксии и ишемии ткани, степени накопления хлорофиллина зависели разовая и суммарная доза внутриматочного

облучения и количество сеансов. Чаще всего требовалось от 2 до 5 сеансов внутриматочного лазерного облучения эндометрия.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

В данной главе представлена оценка результатов комплексного лечения 86 пациенток на основании анализа данных предоперационного обследования, комплексного лечения, включающего оперативное лечение, выполненную профилактику рецидива в раннем послеоперационном периоде, оценки результатов проведенного лечения, а также положительного результата лечения, заключающегося в успешной реализации репродуктивной функции.

Все пациентки были разделены на 3 группы. В 1 группу (основную) были включены 50 пациенток с внутриматочными синехиями, которым была проведена гистероскопия и лазерная деструкция внутриматочных синехий с последующим введением в полость матки антиадгезивного геля. Во 2 группу были включены 24 женщины, которым так же была проведена гистероскопия и лазерная деструкция внутриматочных синехий, но антиадгезивный гель данной группе пациенток не вводился. В 3 группу были включены 12 пациенток, которым проводили гистероскопию с инструментальным разрушением внутриматочных синехий, не применяя лазерное излучение и не используя противоспаечный гель в послеоперационном периоде [83].

3.1. Результаты обследования и лечения женщин 1 группы

1 группу составили 50 женщин с внутриматочными сращениями в возрасте от 23 до 40 лет, в среднем $30 \pm 1,2$ года. При осмотре у всех пациенток наружные половые органы были развиты соответственно возрасту, оволосение по женскому типу. В зеркалах влагалищная часть шейки матки имела цилиндрическую форму у 21 пациентки, коническая шейка матки визуализировалась у 29 пациенток. У 10 пациенток выявлены признаки хронического цервицита, у 20 пациенток выявлена эктопия цилиндрического эпителия. При осмотре слизистой влагалища ни у одной из пациенток данных за острый воспалительный процесс в виде гиперемии

слизистой и/или наличии обильных патологических выделений обнаружено не было. Перед оперативным вмешательством у всех женщин анализ микроскопического отделяемого влагалища и цервикального канала был 1—2 степени чистоты. Результаты цитологического исследования соскобов с шейки матки и из цервикального канала у всех пациенток соответствовали цитограмме без интраэпителиальных поражений (*NILM*).

При выполнении двуручного влагалищно-абдоминального исследования у 38 пациенток матка находилась в положении *anteflexio*, у остальных пациенток матка находилась в положении *retroflexio*. Размеры матки, ее подвижность и консистенция существенно не отличалась у пациенток во всех исследуемых группах ($p > 0,05$). Исследование области придатков не выявило патологии и наличия объемных образований. Исследование было безболезненное у пациенток исследуемых групп, лишь у 10 пациенток отмечалась болезненность, возникающая при пальпации придатков, возможно связанная со спаечным процессом в органах малого таза.

Лабораторное обследование на амбулаторном и стационарном этапах проводилось в соответствии с Приказом Министерства Здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», действующему на момент проведения исследования, в настоящее время действует Приказ Минздрава России от 20.10.2020 N 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» [62, 63].

В общем (клиническом) развернутом анализе крови, биохимическом анализе крови, коагулограмме существенных различий среди пациенток обнаружено не было, все показатели соответствовали референтным значениям.

Антитела к бледной трепонеме, антитела классов *M*, *G* к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ1, ВИЧ2, антитела классов *M*, *G* к вирусу гепатита *B* и вирусу гепатита *C* в крови не были обнаружены ни у кого из 50 пациенток данной группы.

Гормоны крови, а именно уровень, общего эстрадиола, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, пролактина общего и свободного тестостерона, 17-гидроксипрогестерона, прогестерона, антимюллера гормона, свободного тироксина [2], тиреотропного гормона, находились в пределах референтных значений у всех пациенток, что свидетельствовало о сохраненном овариальном цикле даже у пациенток, у которых отсутствовали полноценные менструации [62, 63].

На амбулаторном этапе всем пациенткам в первую и во вторую фазу менструального цикла, в отделении ультразвуковой диагностики клиники акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева, было проведено ультразвуковое исследование с доплеровским картированием, при котором у каждой пациентки данной группы отмечалась неоднородность структуры эндометрия за счёт гиперэхогенных включений и прерывистого М-эха. Допплерометрические показатели внутриматочного кровотока не отличались от нормативных. Однако при ЦДК (цветное доплеровское картирование) не удавалось визуализировать спиральные артерии в области гиперэхогенных включений (синехий) [15, 83].

В качестве сопутствующей патологии при ультразвуковом исследовании у 4 пациенток выявили интерстициальные миоматозные узлы размерами до 25 мм, не деформирующие полость матки, эхопризнаки хронического сальпингоофорита были выявлены у 10 пациенток.

После обнаружения эхопризнаков внутриматочной патологии пациенткам с подозрением на внутриматочные синехии перед лазерохирургическим вмешательством на 5—9 день менструального цикла была проведена офисная гистероскопия для окончательной верификации диагноза и определения степени распространения спаечного процесса в полости матки согласно классификации *ESGE* 1995 г. [154]. Минигистероскопом со световолоконной оптикой фирмы «*Karl Storz*», диаметром 3,6 мм с каналом для операционных инструментов диаметром 1,8 мм без расширения цервикального канала была выполнена гистероскопия всем пациенткам первой группы, которую составили 50 женщин с

подтвержденными при выполнении офисной гистероскопии внутриматочными синехиями [83].

На Рисунке 3.1 приведены степени распространения внутриматочных синехий у пациенток 1 группы.

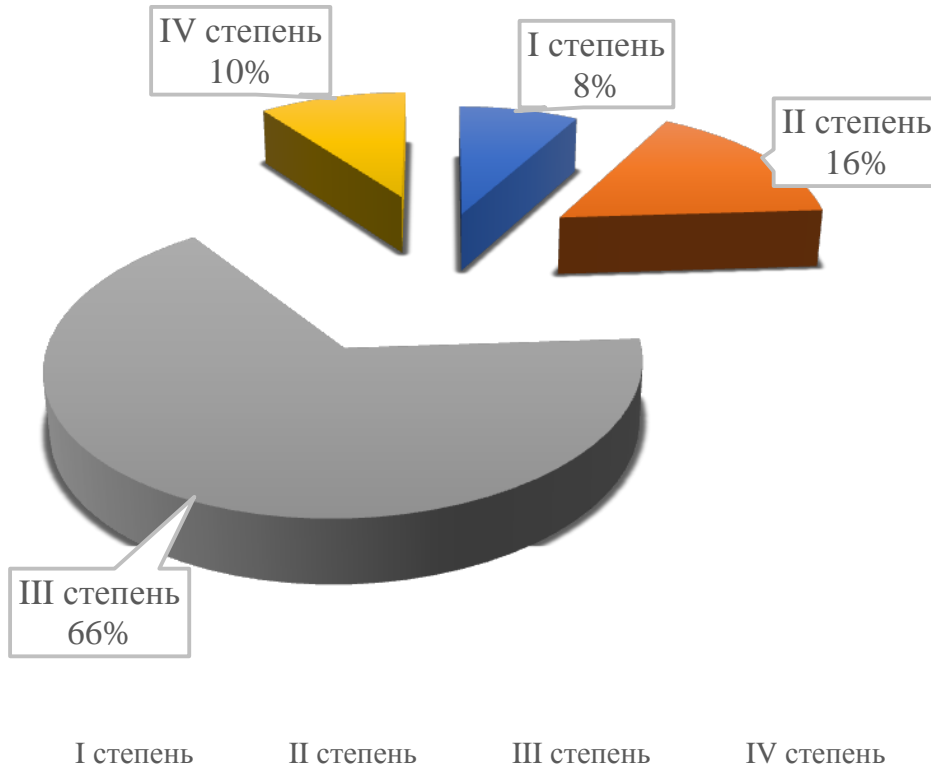


Рисунок 3.1 – Распределение пациенток 1 группы по степени распространения внутриматочных синехий

На Рисунке 3.2 представлена гистероскопическая картина внутриматочных синехий различной степени распространенности.



Рисунок 3.2 – Внутриматочные синехии различной степени распространенности: а — I степень распространенности; б — II степень распространенности; в — III степень распространенности

При помощи твердотельного лазера на базе установки «Medilas 5010 Fibertom» фирмы «Dornier» (Германия) была выполнена лазерная деструкция внутриматочных синехий пациенткам этой группы [47]. Этапы лазерного рассечения внутриматочных синехий представлены на Рисунке 3.3.

38 пациенткам 1 группы с III и IV степенью распространения синехий лазерохирургическое воздействие выполняли под ультразвуковым контролем трансабдоминальным датчиком с использованием ультразвукового аппарата «Toshiba SSH-140A» с целью исключения риска перфорации матки.

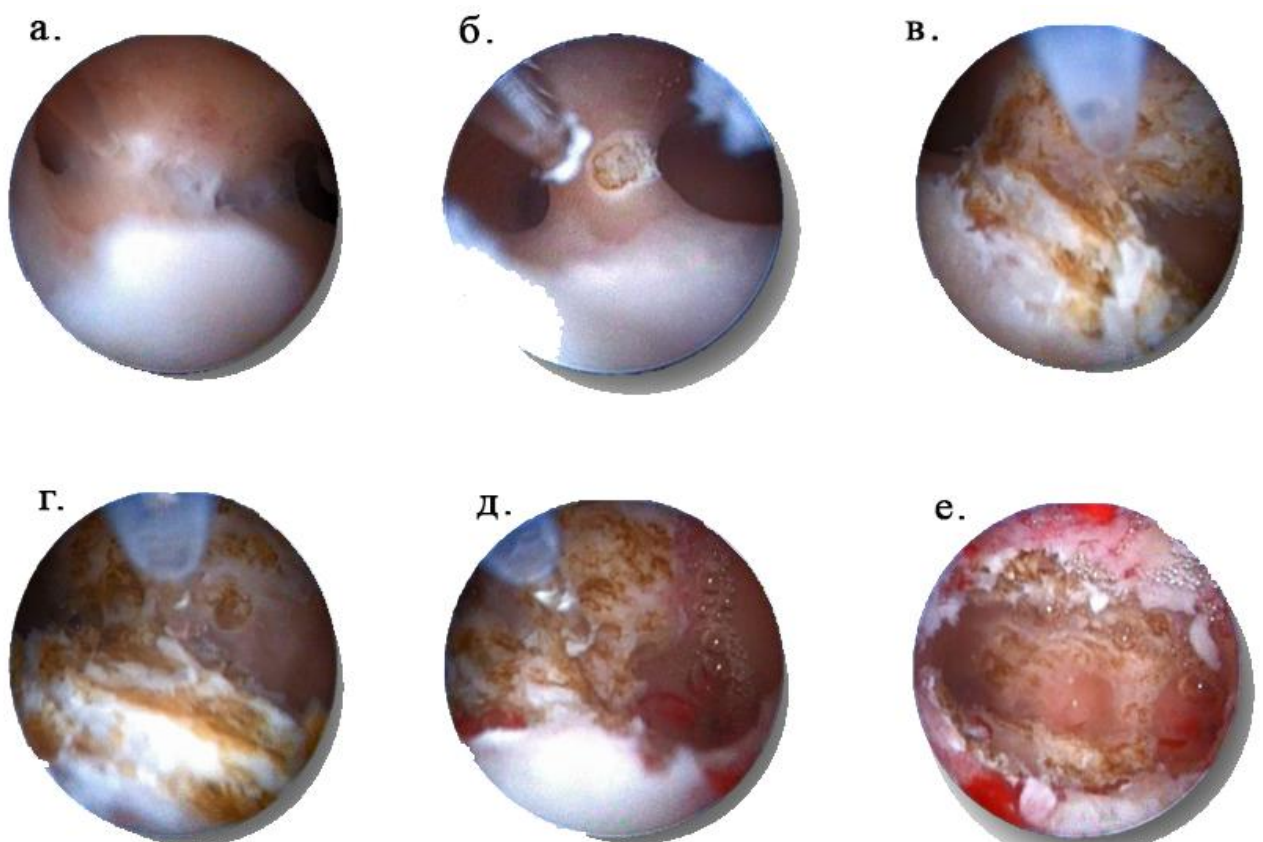


Рисунок 3.3 – Этапы лазерного рассечения внутриматочных синехий:
 а. осмотр полости матки при гистероскопии; б., в., г., д. последовательное лазерное рассечение синехий; е. полость матки, сформированная после лазерной деструкции синехий

У пациенток 1 группы не выявлено интраоперационных осложнений, с помощью патоморфологического исследования диагностики во всех случаях подтверждены: в биоптатах были обнаружены фрагменты фиброзной ткани, покрытой эндометрием с неравномерным распределением железистых структур, склерозированными кровеносными сосудами и рассеянной лимфоидной

инфильтрацией стромы, железы были представлены неактивным призматическим эпителием эндометриального типа. В 28 случаях были выявлены признаки хронического эндометрита, верифицированные морфологически – наличие инфильтратов воспалительного генеза, состоящих преимущественно из лимфоидных элементов и плазматических клеток.

В качестве послеоперационной профилактики возникновения рецидива внутриматочных сращений, всем пациенткам 1 группы сразу после окончания оперативного вмешательства трансцервикально вводился противоспаечный гель.

В раннем послеоперационном периоде для предотвращения воспалительных осложнений всем пациенткам назначался курс противовоспалительной терапии, включающий антибактериальную терапию, противогрибковую терапию, в ряде случаев – терапию НПВС в зависимости от данных предоперационного обследования и анамнеза пациенток, а также от объема вмешательства – площади деструкции фиброзной ткани и наличия или отсутствия признаков хронического эндометрита (гиперемированная слизистая, мелкие субэндометриальные кровоизлияния, выраженный сосудистый рисунок и другие).

32 пациенткам, в том числе 25 с III—IV степенью распространения синехий, в послеоперационном периоде (через 7—9 дней после вмешательства) проведена диагностика состояния эндометрия при помощи оптической спектрометрии, при которой выявлены значительные отклонения от нормы, изучаемых с применением спектрометрии параметров, которые свидетельствуют о морфофункциональных нарушениях состояния эндометрия.

Так, определялось снижение нормированного индекса насыщенности эндометрия кислородом в первую фазу в среднем до 18—21 % при норме от 81 до 250%. Регистрировалось нарушение структурированности и пролиферативной активности эндометрия, которая варьировала от 0,25 до 0,27 отн. ед. в первую фазу и от 0,34 до 0,38 отн.ед. – во вторую (при норме 0,47—0,63 в первую и 0,95—1,11 отн.ед. во вторую). На Рисунке 3.4 представлено спектрометрическое исследование одной из пациенток до лечения. На Рисунке 3.5 спектрометрическое исследование этой же пациентки после лечения.

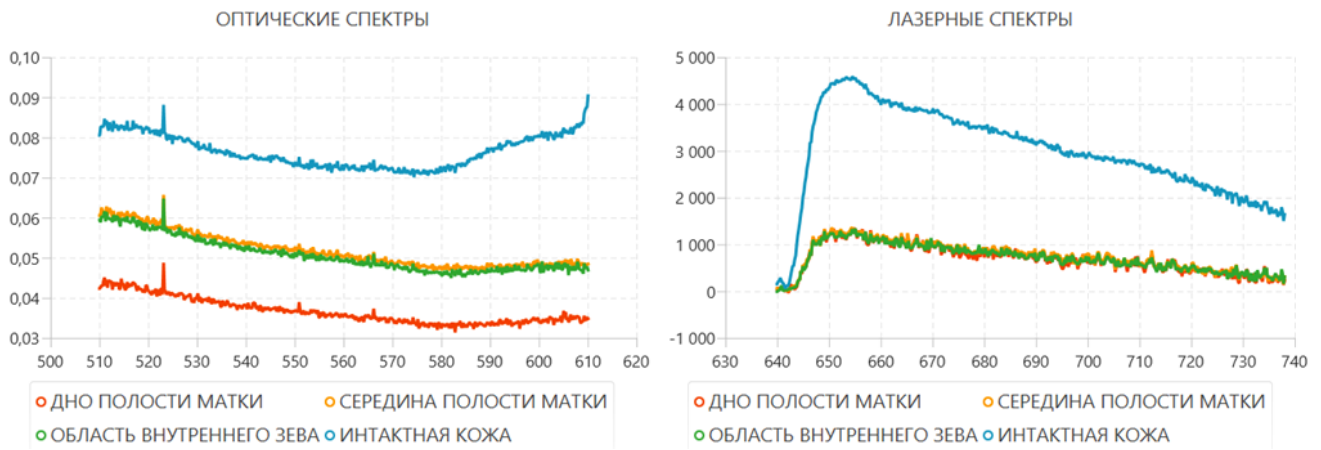


Рисунок 3.4 – Спектрометрические показатели у пациентки до проведения курса внутриматочной лазерной фототерапии

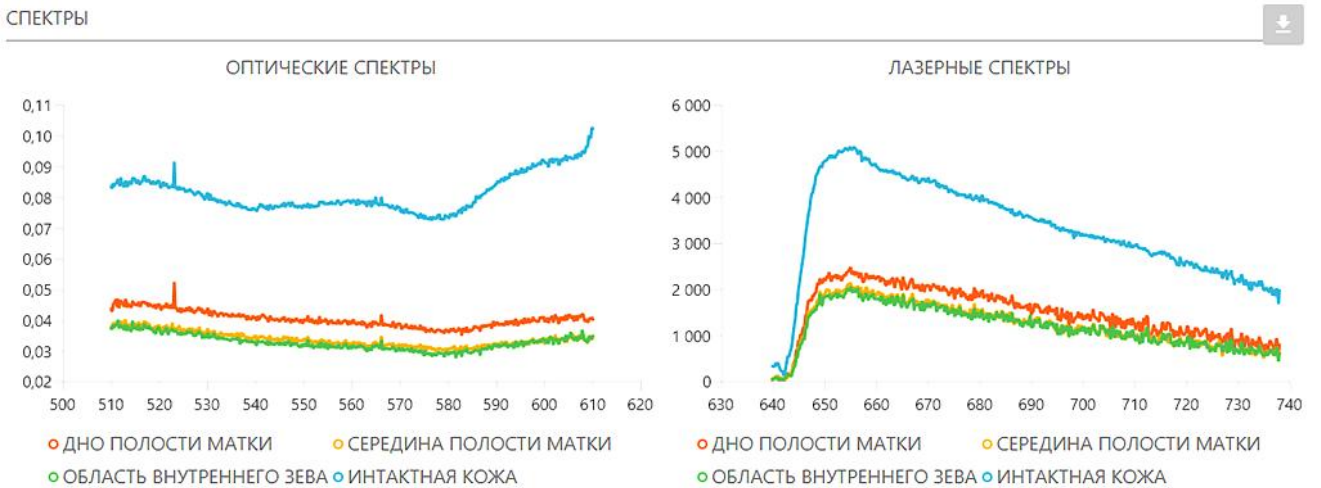


Рисунок 3.5 – Спектрометрические показатели у пациентки после проведения курса внутриматочной лазерной фототерапии

30 женщинам проведена внутриматочная лазерная фототерапия, которую проводили после перорального приема, на протяжении 4—6 недель, природных фотосенсибилизаторов. Исходное состояние эндометрия и степень накопления в нем хлорофиллина позволили персонализировано подобрать разовую и суммарную дозу, а так же количество сеансов внутриматочного облучения. В среднем проводилось от 3 до 5 сеансов лазерной фототерапии. Не ранее чем через 2—3 недели после окончания лазеротерапии проводили оценку морфофункционального состояния эндометрия на фоне реабилитации.

В результате реабилитации и финального исследования у всех пациенток зафиксировано повышение насыщенности эндометрия кислородом. Так, средние

показатели оксигенации эндометрия возросли с 18—21% до 49—54%, что сопровождалось увеличением пролиферативной активности клеток эндометрия до 0,31—0,40 в первую фазу и 0,58—0,64 – во вторую фазу цикла.

На Рисунке 3.6 представлено распределение пациенток 1 группы в зависимости от проводимого лечения.

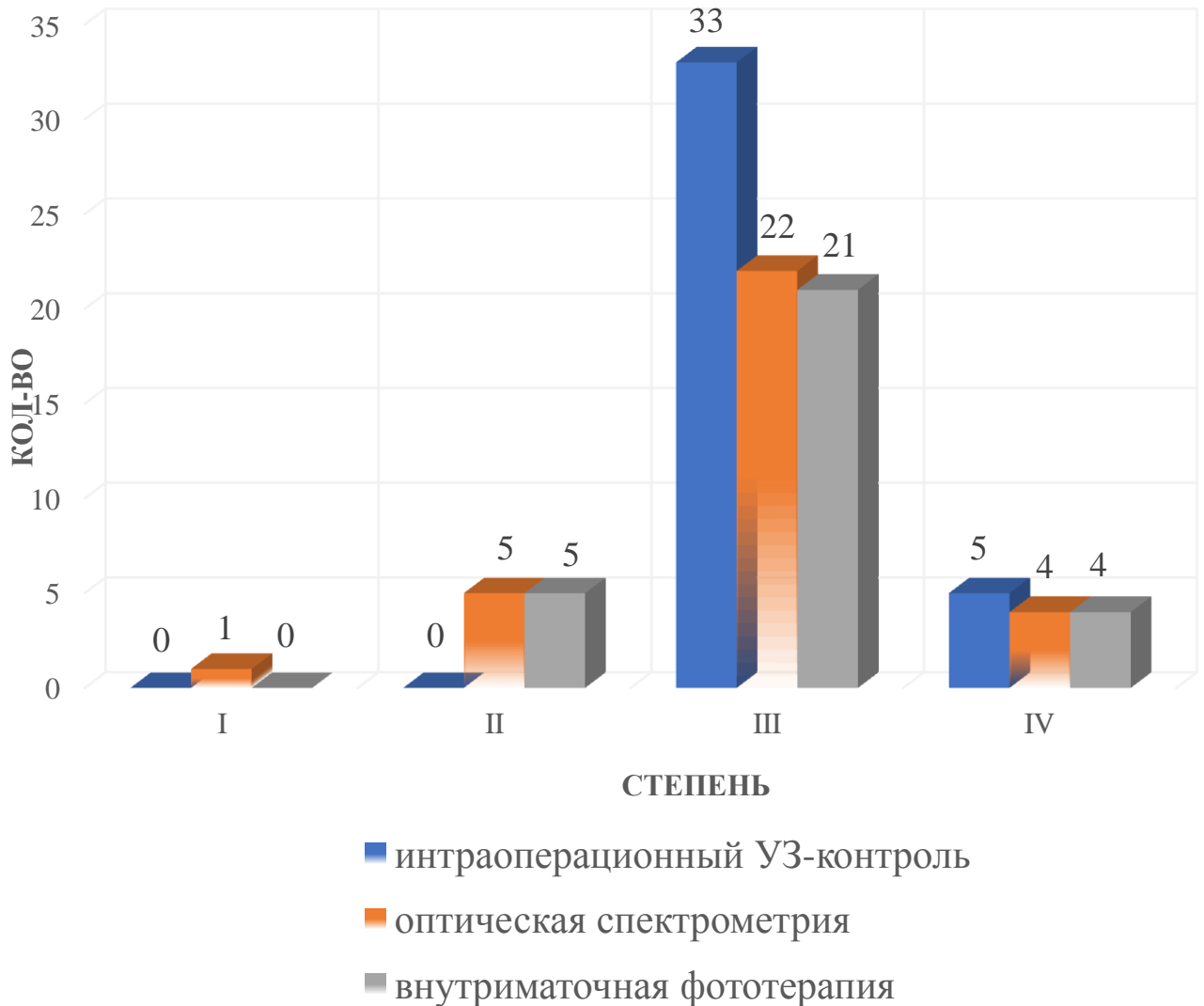


Рисунок 3.6 – Распределение пациенток 1 группы в зависимости от проведенного лечения

Пациентки наблюдались в течение от 6 до 18 месяцев после оперативного вмешательства.

Через 3—4 месяца 48 пациенткам проводился контроль лечения – офисная гистероскопия, при которой оценивали форму полости матки, состояние эндометрия, наличие или отсутствие фиброзных сращений, степень их распространения: У 43 (86%) полость матки была треугольной формы, всего у 5

(10%) пациенток, у которых был ранее распространенный процесс (III—IV ст.) при контрольной офисной гистероскопии были обнаружены внутриматочные синехии и единичные участки восстановленного функционального слоя эндометрия, что можно расценивать и как рецидив, и как следствие не полностью сформированной полости матки в связи с изначальной тяжестью распространения синехий. Остаточные признаки хронического эндометрита (участки гиперемированного эндометрия с выраженным сосудистым рисунком) были выявлены у 18 (36%).

На Рисунке 3.7 представлено гистероскопическое отличие нормальной полости матки и полости матки с признаками хронического эндометрита.

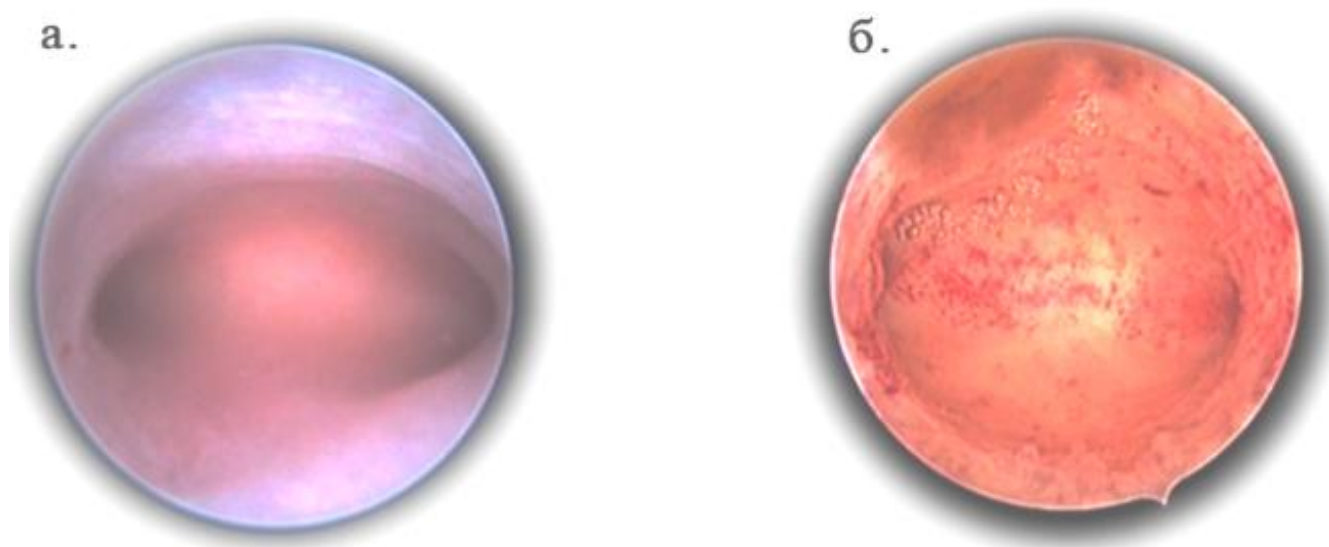


Рисунок 3.7 – Гистероскопическая картина полости матки:
а. в норме; б. при хроническом эндометрите

Всем пациенткам с рецидивом внутриматочных синехий выполнили повторную гистероскопию, лазерную деструкцию внутриматочных синехий и введение противоспаечного геля [83].

Среди пациенток 1 группы через 3—8 месяцев после окончания комплексного лечения известно о наступлении беременности у 34 (68%) женщин, в том числе и после применения вспомогательных репродуктивных технологий. Из них самопроизвольно – в 24 (48 %) наблюдениях, и у 10 (20%) пациенток после ЭКО и ПЭ. Самопроизвольным выкидышем на раннем сроке, беременность

завершилась у 9 (18%) пациенток, 25 (50%) пациенток родоразрешены на сроке 38—40 недель. У 2 пациенток родоразрешение проведено в 35—36 недель по акушерским показаниям.

Следует отметить, что у 25 (50%) беременность наступила после комплексного лечения с курсом лазерной внутриматочной фототерапии и всего у 9 (18%) – без ее использования (Рисунок 3.8).

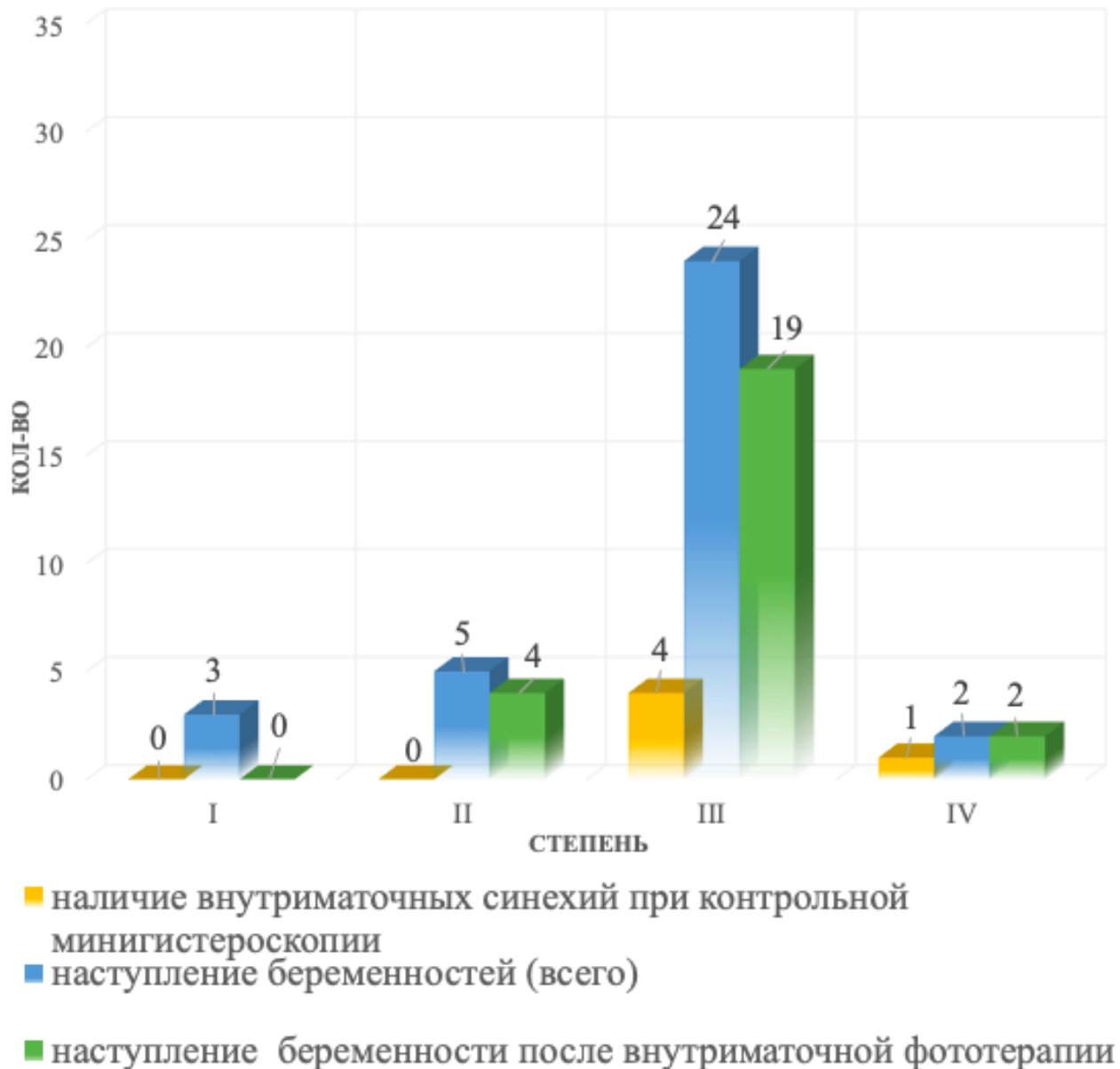


Рисунок 3.8 – Распределение пациенток 1 группы в зависимости от результатов проведенного лечения

Таким образом, в результате проведенного пациенткам 1 группы комплексного лечения, включающего в себя лазерохирургические вмешательства,

в том числе и при выраженном распространении спаечного процесса с УЗ-контролем и послеоперационное введение противоспаечного геля, беременность наступила у 34 (68%) женщин, а из них после проведения фототерапии терапии – у 25 (83,3%).

3.2. Результаты обследования и лечения женщин 2 группы

Во вторую группу вошли 24 пациентки с внутриматочными синехиями в возрасте от 25 до 45 лет, в среднем $34,5 \pm 1,3$ года. При осмотре у всех пациенток наружные половые органы развиты соответственно возрасту, оволосение по женскому типу. В зеркалах влагалищная часть шейки матки имела цилиндрическую форму у 14 пациенток, коническая шейка матки визуализировалась у 10 пациенток. У 5 пациенток выявлены признаки хронического цервицита, проявляющиеся единичными или множественными наботковыми кистами шейки матки. У 7 пациенток выявлена эктопия цилиндрического эпителия шейки матки различной степени выраженности. При осмотре слизистой влагалища данных за острый воспалительный процесс в виде гиперемии слизистой и/или наличия обильных патологических выделений обнаружено не было ни у одной из пациенток. По результатам микроскопического отделяемого влагалища и цервикального канала, все женщины имели 1—2 степень чистоты. Результаты соскоба с экзоцервикса и эндоцервикса у всех пациенток соответствовали цитограмме без интраэпителиальных поражений (*NILM*).

При бимануальном исследовании у 17 пациенток матка находилась в положении *anteflexio*, у остальных 7 пациенток матка находилась в положении *retroflexio*. Размеры матки, ее подвижность и консистенция существенно не отличалась у пациенток в исследуемых группах. Исследование области придатков не выявило патологии и наличия объемных образований. Исследование было безболезненное у пациенток исследуемых групп, лишь у 6 пациенток отмечалась

болезненность, возникающая при пальпации придатков, возможно связанная со спаечным процессом в органах малого таза.

Лабораторное обследование проводилось на амбулаторном и стационарном этапах в рамках Приказа Министерства Здравоохранения РФ от 1 ноября 2012г. №572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», действующему на момент проведения исследования Приказ Минздрава России от 20.10.2020 N 1130н [62, 63].

В общем (клиническом) развернутом анализе крови, биохимическом анализе крови, коагулограмме существенных различий среди пациенток обнаружено не было, все показатели соответствовали референтным значениям.

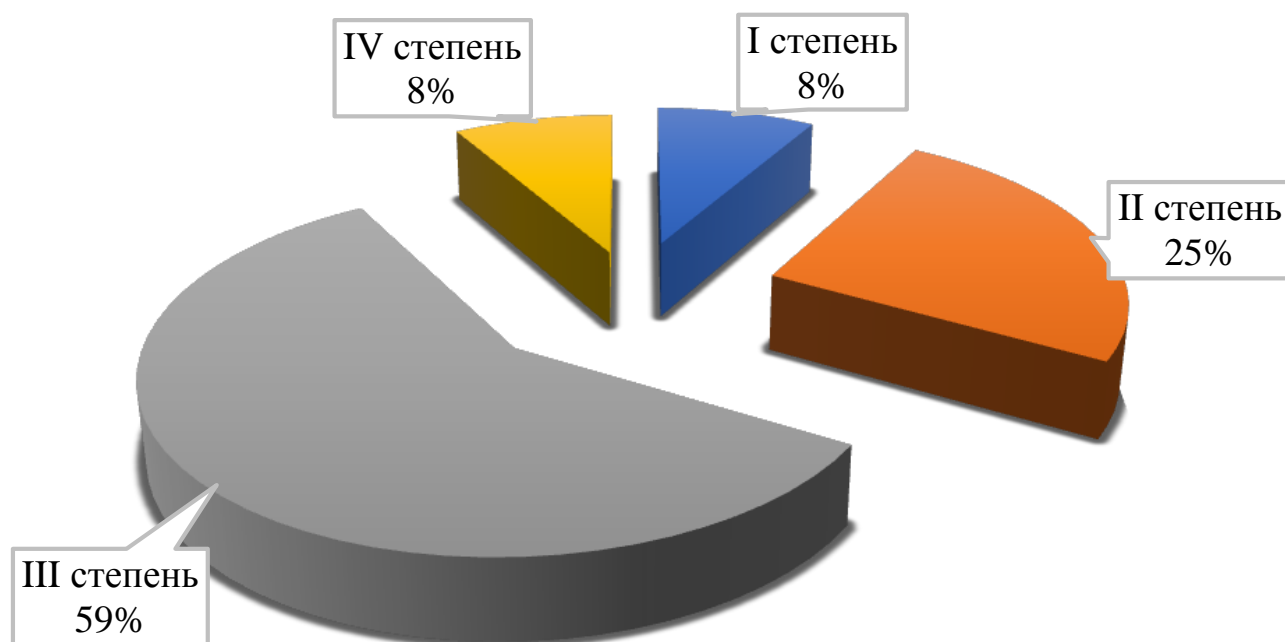
Не обнаружено антител к бледной трепонеме, антител классов *M*, *G* к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ1, ВИЧ2, антител классов *M*, *G* к вирусу гепатита В и вирусу гепатита С в крови, у всех пациенток данной группы.

В пределах референсных значений находились такие гормоны, как: фолликулостимулирующий гормон, лютеонизирующий гормон, общий эстрадиол, пролактин, прогестерон, общий и свободный тестостерон, 17-гидроксипрогестерон, антимюллеров гормон, свободный тироксин, тиреотропный гормон, у всех пациенток.

На амбулаторном этапе всем пациенткам в первую и во вторую фазу менструального цикла, в отделении ультразвуковой диагностики клиники акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева, было проведено ультразвуковое исследование с доплеровским картированием, при котором у всех пациенток отмечалась неоднородность структуры эндометрия за счёт гиперэхогенных включений и прерывистого *M*-эха. Допплерометрические показатели внутриматочного кровотока не отличались от нормативных. Однако при ЦДК (цветное доплеровское картирование) не удавалось визуализировать спиральные артерии в области гиперэхогенных тяжей (синехий) [15, 83].

В качестве сопутствующей патологии при ультразвуковом исследовании выявили интерстициальные миоматозные узлы, не деформирующие полость у 5 пациенток, признаки хронического сальпингоофорита выявили у 9 пациенток.

На 5—7 день менструального цикла, пациенткам, у которых были обнаружены эхографические признаки внутриматочной патологии, была проведена минигистероскопия для окончательной верификации диагноза и определения степени распространения спаечного процесса в полости матки [83]. Диагноз подтвердился путем минегистероскопии у всех женщин данной группы с подозрением на внутриматочные синехии, выявленные при ультразвуковом исследовании органов малого таза. После окончательного подтверждения диагноза пациенткам проводилась гистероскопия и лазерохирургическое вмешательство. С целью минимальной травматизации, гистероскопию проводили без расширения цервикального канала, используя минигистероскоп со световолоконной оптикой фирмы «*Karl Storz*», диаметром 3,6 мм с каналом для операционных инструментов диаметром 1,8 мм. Лазерная деструкция внутриматочных синехий осуществлялась при помощи твердотельного лазера на базе установки «*Medilas 5010 Fibertom*» фирмы «*Dornier*» (Германия) [46, 47]. 16 пациенткам с III и IV степенью распространения с целью исключения риска перфорации матки, лазерохирургическое воздействие выполняли под ультразвуковым контролем трансабдоминальным датчиком, используя ультразвуковой аппарат «*Toshiba SSH-140A*» [83] (Рисунок 3.9).



I степень

II степень

III степень

IV степень

Рисунок 3.9 – Распределение пациенток 2 группы по степени распространения внутриматочных синехий (согласно классификации *ESGE* 1995 г.)

Осложнений во время операции не выявлено, диагнозы во всех случаях подтверждены патоморфологическим исследованием: в биоптатах были обнаружены фрагменты фиброзной ткани, покрытой эндометрием с неравномерным распределением железистых структур, железы были представлены неактивным призматическим эпителием эндометриального типа, склерозированными кровеносными сосудами и рассеянной лимфоидной инфильтрацией стромы. В 15 случаях были выявлены морфологические признаки хронического эндометрита – наличие воспалительных инфильтратов, представленных преимущественно плазматическими клетками и лимфоидными элементами.

Пациенткам 2 группы противоспаечный гель не вводился.

В раннем послеоперационном периоде для предотвращения воспалительных осложнений всем пациенткам назначался курс противовоспалительной терапии, включающий антибактериальную терапию, противогрибковую терапию, в ряде

случаев – терапию НПВС в зависимости от данных предоперационного обследования и анамнеза пациенток, а также от объема вмешательства – площади деструкции фиброзной ткани и наличия или отсутствия проявлений хронического эндометрита (гиперемированная слизистая, выраженный сосудистый рисунок, включения субэндометриальных кровоизлияний и др.).

17 пациенткам, в том числе 12 с III—IV степенью распространения синехий, в послеоперационном периоде (через 7—9 дней после вмешательства) проведена диагностика состояния эндометрия при помощи оптической спектрометрии, при которой выявлены значимые отклонения от нормы изучаемых параметров спектрометрии, которые свидетельствуют о морфофункциональных нарушениях состояния эндометрия.

Так, определялось снижение нормированного индекса насыщенности эндометрия кислородом в первую фазу в среднем до 19—21 % при норме от 81 до 250%. Регистрировалось нарушение структурированности и пролиферативной активности эндометрия, которая варьировала от 0,24 до 0,28 отн.ед. в первую фазу и от 0,33 до 0,39 отн.ед. – во вторую (при норме 0,47—0,63 в первую и 0,95—1,11 отн.ед. во вторую).

Лазерная внутриматочная фототерапия проведена 12 женщинам после перорального приема, в течение 4—6 недель, природных фотосенсибилизаторов. В зависимости от исходного состояния эндометрия и степени накопления хлорофиллина в нем, индивидуально определялась разовая и суммарная доза, а также количество сеансов внутриматочного облучения. Как правило требовалось от 3 до 5 сеансов. Не ранее чем через 2—3 недели после окончания внутриматочной лазеротерапии проводили оценку морфофункционального состояния эндометрия на фоне реабилитации.

В результате восстановления и заключительного исследования зафиксировано повышение насыщенности эндометрия кислородом у всех пациенток. Так, средние показатели оксигенации эндометрия возросли с 19—21% до 48—55%, что сопровождалось повышением пролиферативной активности

клеток эндометрия до 0,32—0,42 в первую фазу и 0,59—0,66 - во вторую фазу цикла (Рисунок 3.10).

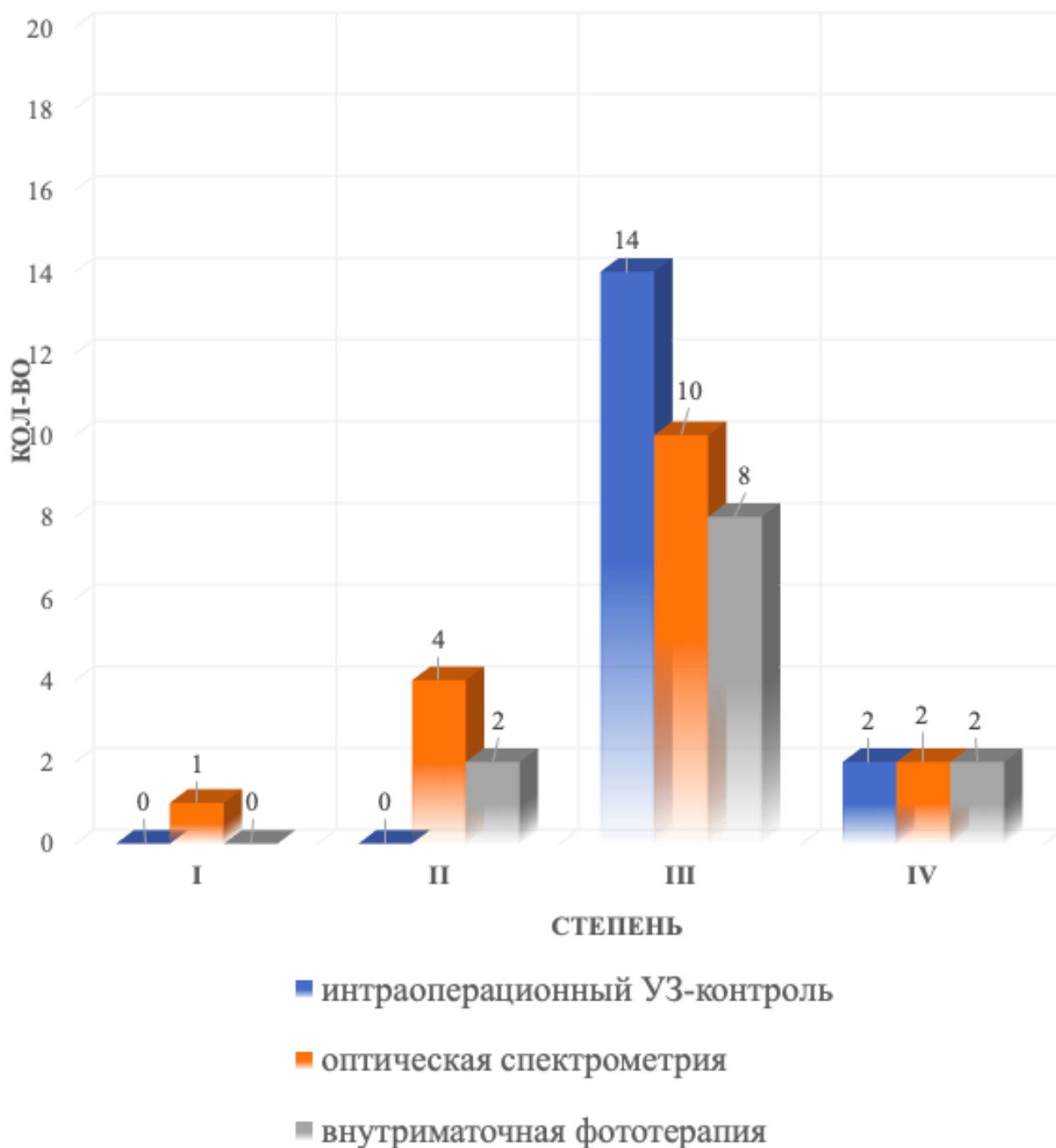


Рисунок 3.10 – Распределение пациенток 2 группы в зависимости от проведенного лечения

Пациентки наблюдались в течение 6—18 месяцев после комплексного лечения.

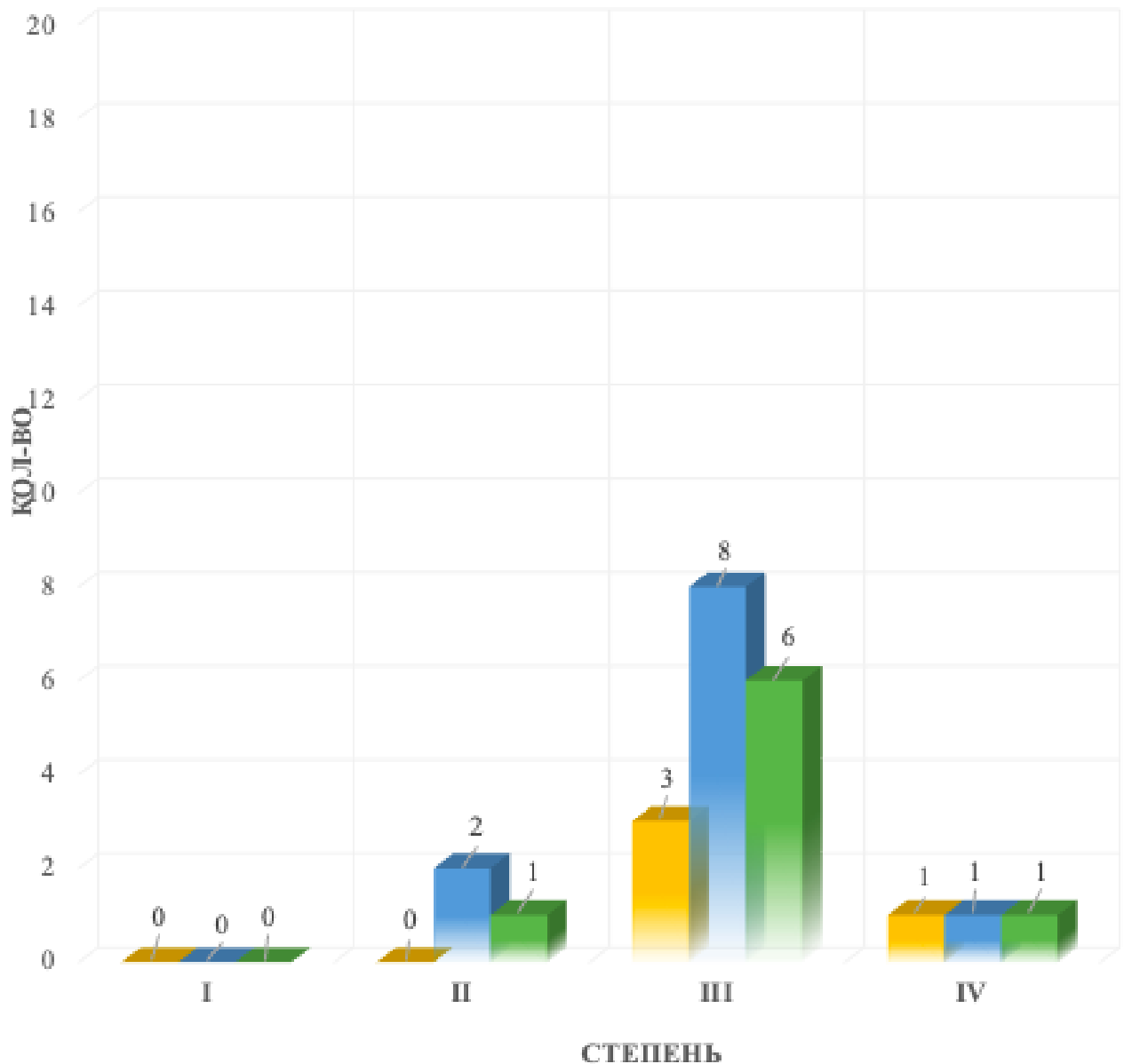
Через 3—4 месяца 22 пациенткам была проведена минигистероскопия, с целью контроля проведенного лечения. Во время данной манипуляции оценивали

форму полости матки, состояние эндометрия, наличие или отсутствие фиброзных сращений, степень их распространения: У 18 (75%) полость матки была треугольной формы, у 4 (16,7%) пациенток, у которых был ранее распространенный процесс (III—IV ст.) при контрольной офисной гистероскопии были обнаружены внутриматочные синехии и единичные участки восстановленного функционального слоя эндометрия, что можно расценивать и как рецидив, и как следствие не полностью сформированной полости матки в связи с изначальной тяжестью распространения синехий. Остаточные признаки хронического эндометрита (участки гиперемированного эндометрия с выраженным сосудистым рисунком) были выявлены у 13 (54%).

Всем пациенткам, у которых был зарегистрирован рецидив внутриматочных синехий выполнили повторную гистероскопию, лазерное разрушение внутриматочных синехий, после чего им вводили противоспаечный гель [83].

Среди пациенток 2 группы известно о наступлении беременности у 11 (45,8%) женщин через 3—8 месяцев после окончания комплексного лечения, в том числе и после применения вспомогательных репродуктивных технологий. У 6 (25%) пациенток самопроизвольно и у 5 (20,8%) после ЭКО и ПЭ. Самопроизвольным выкидышем на раннем сроке, беременность завершилась у 4 (16,6%) пациенток, у одной женщины произошел поздний самопроизвольный выкидыш на сроке 22—25 недель. Живые доношенные дети, на сроке 38—40 недель родились у 6 (25%) пациенток.

Следует отметить, что у 8 (33,3%) беременность наступила после комплексного лечения с курсом внутриматочной фототерапии и всего у 3 (12,5%) без ее использования (Рисунок 3.11).



- наличие внутриматочных синехий при контрольной минигистероскопии
- наступление беременностей (всего)
- наступление беременности после внутриматочной фототерапии

Рисунок 3.11 – Распределение пациенток 2 группы в зависимости от результатов проведенного лечения

Таким образом, в результате проведенного пациенткам 2 группы комплексного лечения, включающего в себя лазерохирургические вмешательства, в том числе и при выраженном распространении спаечного процесса с УЗ-

контролем, послеоперационную фототерапию, беременность наступила у 45,8% женщин.

3.3. Результаты обследования и лечения женщин 3 группы

12 женщин в возрасте от 26 до 45 лет (в среднем $33,6 \pm 1,1$ лет) с внутриматочными синехиями вошли в 3 группу. При осмотре у всех пациенток наружные половые органы развиты соответственно возрасту, оволосение по женскому типу. В зеркалах влагалищная часть шейки матки имела цилиндрическую форму у 5 пациенток, коническая шейка матки визуализировалась у 7 пациенток. У 3 пациенток выявлены признаки хронического цервицита, проявляющиеся единичными или множественными наботковыми кистами шейки матки. У 8 пациенток выявлена эктопия цилиндрического эпителия шейки матки различной степени выраженности. При осмотре слизистой влагалища данных за острый воспалительный процесс в виде гиперемии слизистой и/или наличия обильных патологических выделений обнаружено не было ни у одной из пациенток. По результатам микроскопического отделяемого влагалища и цервикального канала, все женщины имели 1—2 степень чистоты. Результаты соскоба с экзоцервикса и эндоцервикса у всех пациенток соответствовали цитогамме без интраэпителиальных поражений (*NILM*).

При бимануальном исследовании у 8 пациенток матка находилась в положении *anteflexio*, у остальных 4 пациенток матка находилась в положении *retroflexio*. Размеры матки, ее подвижность и консистенция существенно не отличалась у пациенток в исследуемых группах. Исследование области придатков не выявило патологии и наличия объемных образований. Исследование было безболезненное у пациенток исследуемых групп, лишь у 4 пациенток отмечалась болезненность, возникающая при пальпации придатков, возможно связанная со спаечным процессом в органах малого таза.

Лабораторное обследование проводилось на амбулаторном и стационарном этапах в рамках Приказа Министерства Здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», действующему на момент проведения исследования, в настоящее время действует Приказ Минздрава России от 20.10.2020 N 1130н [62, 63].

В общем (клиническом) развернутом анализе крови, биохимическом анализе крови, коагулограмме существенных различий среди пациенток обнаружено не было, все показатели соответствовали референтным значениям.

У всех пациенток данной группы антител к бледной трепонеме, антител классов *M*, *G* к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ1, ВИЧ2, антител классов *M*, *G* к вирусу гепатита *B* и вирусу гепатита *C* в крови не обнаружено.

У всех пациенток гормоны крови, такие как: фолликулостимулирующий гормон, лютеонизирующий гормон, пролактин, общий эстрадиол, прогестерон, общий и свободный тестостерон, 17-гидроксипрогестерон, антимюллеров гормон, свободный тироксин, тиреотропный гормон, находились в пределах референтных значений.

На амбулаторном этапе всем пациенткам 3 группы в первую фазу менструального цикла, в отделении ультразвуковой диагностики клиники акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева, было проведено ультразвуковое исследование органов малого таза с доплеровским картированием, при котором у всех 12 пациенток отмечалась очаговая гиперэхогенность, неоднородность структуры эндометрия, с мелкими ан- и гипозоногенными включениями, локальное утолщение эндометрия от 10 до 15 мм, а также участки с прерывистым *M*-эхо [82,83].

Гемодинамические показатели внутриматочного кровотока не отличались от нормативных. Однако при ЦДК (цветное доплеровское картирование) не удавалось визуализировать локусы кровотока (спиральные артерии) в области гиперэхогенных тяжей (синехий), в то время как у пациенток с подозрением на

гиперплазию эндометрия отмечалась регистрация единичных цветковых локусов спиральных сосудов эндометрия [46].

В качестве сопутствующей патологии при ультразвуковом исследовании выявили интерстициальные миоматозные узлы, не деформирующие полость у 4 пациенток, признаки хронического сальпингоофорита выявили у 5 пациенток.

Все пациентки 3 группы обратились в клинику в связи с первичным или вторичным бесплодием. При ультразвуковом исследовании были выявлены эхопризнаки внутриматочной патологии, расцененные как признаки гиперплазии или полипов эндометрия. Все женщины были госпитализированы для оперативного лечения. Внутриматочные синехии у них явились операционной «находкой» уже во время проведения гистероскопии. Им было выполнено оперативное вмешательство в объеме: расширение цервикального канала при помощи расширителей Гегара, гистероскопия под контролем жесткого гистероскопа диаметром 7,5 мм фирмы «*Karl Storz*» (Германия), механическое разрушение внутриматочных сращений при помощи кюретки. У 3 пациенток, с распространенными внутриматочными синехиями, их разрушение проводилось под ультразвуковым контролем трансабдоминальным датчиком с помощью ультразвукового аппарата «*Toshiba SSH-140A*» (Рисунок 3.12).

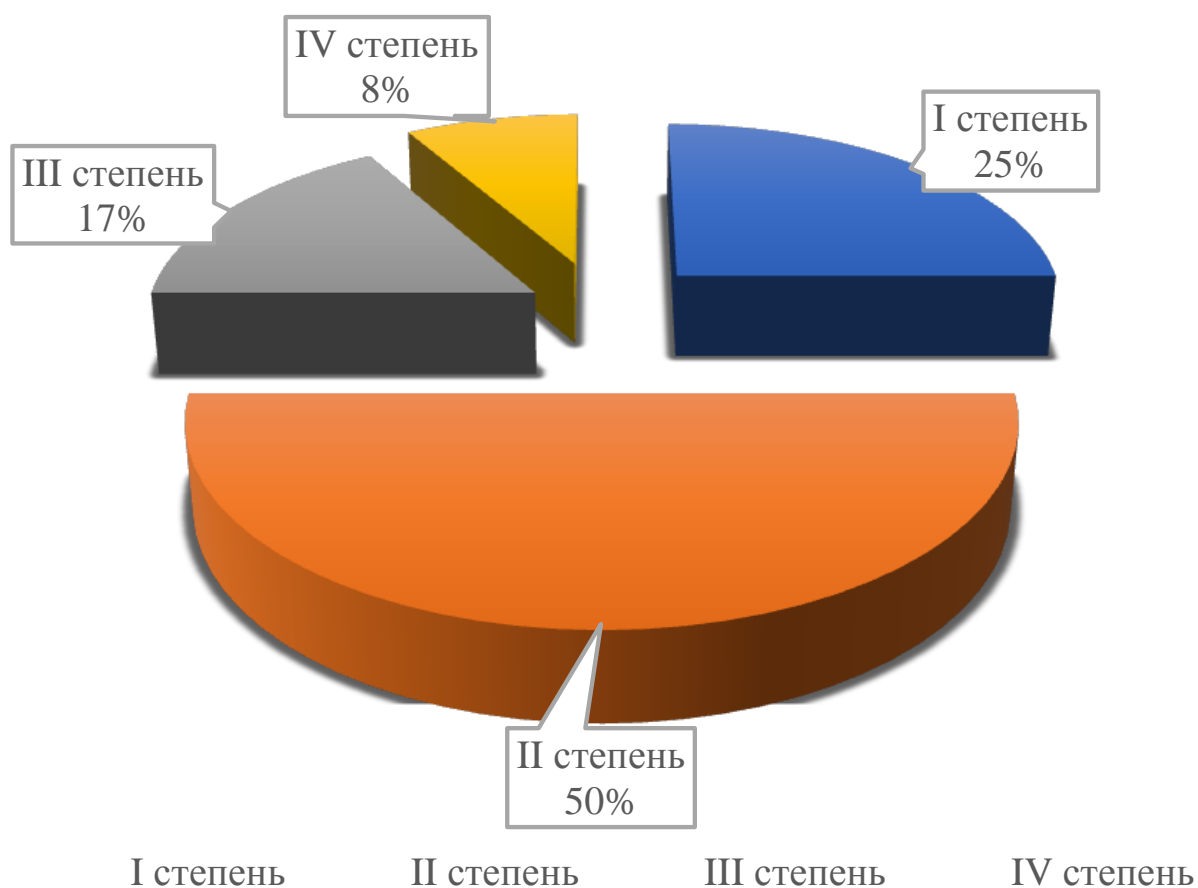


Рисунок 3.12 – Распределение пациенток 3 группы по степени распространения внутриматочных синехий (согласно классификации ESGE 1995 г.)

Осложнений во время операции у пациенток данной группы не выявлено, диагнозы во всех случаях подтверждены патоморфологическим исследованием.

Пациенткам 3 группы противоспаечный гель не вводился.

В раннем послеоперационном периоде для предотвращения воспалительных осложнений всем пациенткам назначался курс противовоспалительной терапии, включающий антибактериальную терапию, противогрибковую терапию, в ряде случаев – терапию НПВС в зависимости от данных предоперационного обследования и анамнеза пациенток, а также от объема вмешательства – площади деструкции фиброзной ткани и наличия или отсутствия признаков хронического эндометрита, а именно гиперемии слизистой, выраженности сосудистого рисунка, наличие мелких субэндометриальных кровоизлияний.

4 пациенткам, в том числе 2 с III—IV степенью распространения синехий, в послеоперационном периоде (через 7—9 дней после вмешательства) проведена диагностика состояния эндометрия при помощи оптической спектрометрии. При

спектрометрии обнаружены значительные отклонения от нормы изучаемых параметров, что свидетельствует о морфофункциональных нарушениях состояния эндометрия (Рисунок 3.13).

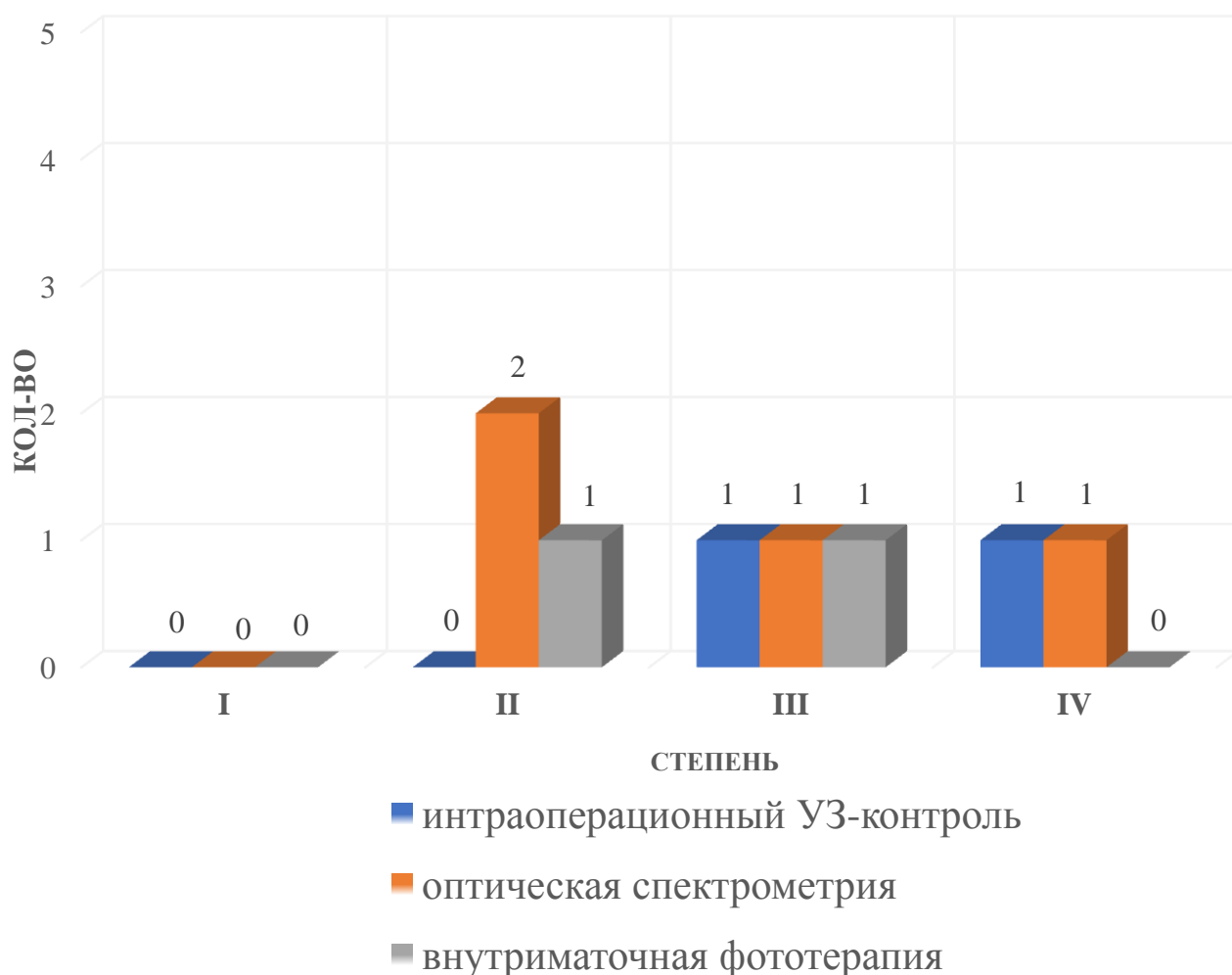


Рисунок 3.13 – Распределение пациенток 3 группы в зависимости от проведенного лечения и его результатов

2 женщины данной группы в течение 4—6 недель принимали природные фотосенсибилизаторы, после чего им была проведена лазерная фототерапия, путем внутриматочного воздействия. В зависимости от исходного состояния эндометрия и степени накопления в нем хлорофиллина, в каждом отдельном случае определялась индивидуальная разовая и суммарная доза и количество сеансов внутриматочного облучения. Как правило, количество сеансов варьировало от 3 до 5. Не ранее чем через 2—3 недели после окончания лазеротерапии проводили оценку морфофункционального состояния эндометрия.

В ходе которого зарегистрировано повышение насыщенности эндометрия кислородом.

Пациентки наблюдались в течение 6—18 месяцев после комплексного лечения.

Контрольная минигистероскопия была проведена 8 пациенткам 3 группы через 3—4 месяца после лечения. Во время минигистероскопии оценивали форму полости матки, состояние эндометрия, наличие или отсутствие фиброзных сращений, степень их распространения: У 4 (33,3%) полость матки была треугольной формы, у 4 (33,3%) пациенток при контрольной офисной гистероскопии были обнаружены внутриматочные синехии и единичные участки восстановленного функционального слоя эндометрия, что можно расценивать как следствие не полностью сформированной полости матки.

В случае рецидива внутриматочных синехий всем пациенткам, проводилась повторная гистероскопия, без расширения цервикального канала, лазерное разрушение синехий и введение антиадгезивного геля [83].

Среди пациенток 3 группы известно о наступлении беременности у 3 (25%) женщин через 3—8 месяцев после окончания комплексного лечения, в том числе и после применения вспомогательных репродуктивных технологий. Самопроизвольно – у 1 женщины, и у 2 пациенток (после курса ФИТ) после ЭКО и ПЭ. Беременность завершилась самопроизвольным выкидышем на раннем сроке у 1 пациентки, у 2 пациенток родились живые доношенные дети на сроке 38—39 недель (Рисунок 3.14).

Таким образом, у пациенток 3 группы, которым не проводились лазерохирургические вмешательства и не вводился противоспаечный гель, беременность наступила всего в 25% случаев.

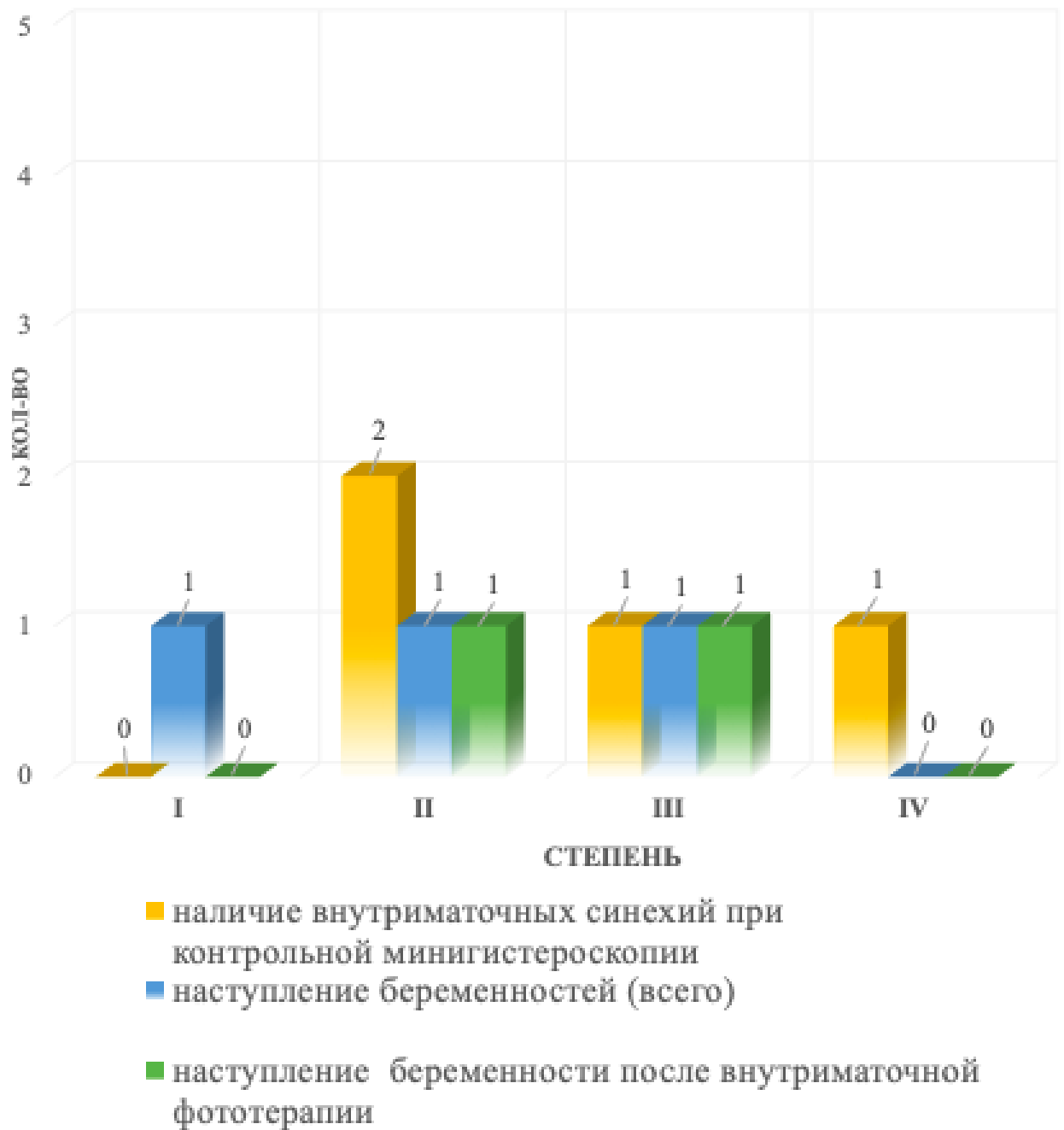


Рисунок 3.14 – Распределение пациенток 3 группы в зависимости от результатов проведенного лечения

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема бесплодия продолжает оставаться актуальной. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики за 2019 г. бесплодием страдали 273,8 из 100 тысяч женщин в возрасте от 18 до 49 лет, что превышает данные 2005 год, когда отмечалось 146,6 случаев из 100 тысяч женщин в том же возрасте [28]. По данным различных авторов, у женщин с нереализованной репродуктивной функцией в 24—62% случаев причиной бесплодия служит внутриматочная патология, которая может быть как единственной причиной, так и сочетаться с другими [104]. Чаще всего это внутриматочные синехии различной степени распространения, при которых препятствием для наступления беременности могут являться как анатомические изменения полости матки, так и функциональные проблемы эндометрия [153].

В связи с этим при восстановлении нарушенной репродуктивной функции у этих пациенток необходимо обращать внимание не только на хирургические методы, но и на полноценную диагностику и послеоперационную терапию [83].

Известно, что причиной возникновения внутриматочных синехий являются внутриматочные вмешательства, как лечебные, так и диагностические, а риск их возникновения увеличивается при наличии воспалительных заболеваний половых органов [41, 65, 77, 90, 98, 108].

Клиническая симптоматика внутриматочных синехий неспецифична, может проявляться как полным отсутствием менструаций, так и сохранением менструальной функции. Болевой синдром так же не является патогномичным симптомом. Считается, что классическими симптомами внутриматочных синехий являются такие как аменорея, либо уменьшение объема менструальных выделений, болевой синдром. В свою очередь выраженность симптомов зависит от распространенности спаечного процесса [6, 68, 96].

Особой является группа пациенток с бессимптомным течением процесса, которые не предъявляют жалоб и при эхографическом исследовании у них не визуализируются признаки патологии [118]. Это, как правило, пациентки с

единичными внутриматочными синехиями, у которых не нарушена менструальная функция. Но в подавляющем большинстве случаев у таких пациенток появляются проблемы, когда встает вопрос о реализации репродуктивной функции [123, 139, 147, 157].

Основным методом диагностики в настоящее время является широко распространенный ультразвуковой, в большинстве случаев высокоинформативный, а также финансово мало затратный. Однако, при вышеописанной бессимптомной картине течения заболевания, внутриматочные синехии зачастую удается диагностировать лишь при проведении гистероскопии, что является интраоперационной находкой [20, 118], в связи с этим, как правило, применяется не адекватная тактика лечения, например: «агрессивное» выскабливание слизистых, вместо возможно прицельного воздействия [97, 101]. В свою очередь, такая лечебная тактика является фактором риска для рецидива внутриматочных синехий, причем в более тяжелом варианте, например может развиваться синдром Ашермана [90].

Благодаря внедрению в клиническую практику минигистероскопии, диагностика внутриматочных синехий и любой другой внутриматочной патологии стала более информативной и точной. А возможность использования при этом высоких энергий для хирургического лечения внутриматочной патологии, позволяет проводить хирургическое лечение прицельно, с минимальной травматизацией окружающего здорового эндометрия [26, 47, 60].

Использование профилактических мер, применяемых для снижения вероятности повторного развития внутриматочных синехий, интересовало умы многих ученых. Но в настоящее время ученые не пришли к консенсусу, позволяющему рассматривать один наиболее результативный метод профилактики. В последние несколько лет активно изучается действие противоспаечных гелей, но пока данный метод профилактики не внедрен в ежедневную клиническую практику [119, 125, 149, 150].

Нарушение репродуктивной функции при синехиях обусловлено не только анатомическими изменениями в полости матки, но и негативным изменением

морфофункционального состояния эндометрия, которые невозможно полностью устранить хирургическим вмешательством [11, 30, 37, 50, 52, 61, 80, 86, 99, 138]. В литературе в настоящее время очень мало данных о диагностике и лечении таких функциональных нарушений [30].

Таким образом, изучение возможностей комплексного использования миниинвазивных вмешательств, различных видов лазерного излучения для диагностики и лечения внутриматочной патологии у пациенток с бесплодием, а также применения противоспаечного геля с целью профилактики повторного возникновения внутриматочных синехий, может представлять научный и практический интерес.

В настоящем исследовании проведена оценка результатов обследования и эффективности лечения у 86 пациенток репродуктивного возраста с первичным и вторичным бесплодием, 74 из которых были пролечены с помощью лазерных миниинвазивных технологий, 12-ти пациенткам проводилось лечение без применения лазерной энергии. В свою очередь профилактика рецидива внутриматочного спайкообразования с использованием антиадгезивного геля проводилась 50 пациенткам, а послеоперационная внутриматочная фотоиммунная терапия – 44 женщинам. Благодаря данному исследованию мы смогли разработать тактику ведения данной категории пациенток с внутриматочной патологией и бесплодием, начиная от наиболее информативной диагностики, малотравматичного лечения и профилактики рецидива.

В нашем исследовании все пациентки, в зависимости от вида оперативного лечения и последующей послеоперационной профилактики были разделены на 3 группы: 50 пациенткам (1 группа) была проведена гистероскопия и лазерная деструкция внутриматочных синехий с последующим введением антиадгезивного геля в полость матки, 24 женщинам (2 группа) была проведена гистероскопия и лазерная деструкция внутриматочных синехий, но противоспаечный гель данной группе пациенток не вводился, 12 пациенткам (3 группа) была проведена гистероскопия с инструментальным разрушением внутриматочных синехий, без применения лазерного воздействия и без последующего введения

антиадгезивного геля. Средний возраст пациенток исследуемых групп составил 35,3 года, что соответствует репродуктивному возрасту и не имеет значимых статистических различий ($p > 0,05$) [83].

Проведенный в исследуемых группах анализ данных наследственного анамнеза, соматической и гинекологической патологии не выявил статистически значимых отличий [47]. Учитывая данные гинекологического анамнеза, особое внимание обращает на себя высокая частота перенесенных внутриматочных вмешательств, что лишний раз подтверждает данные отечественных и зарубежных авторов [42, 110, 124, 144]. Отсутствие беременности при регулярной половой жизни без средств контрацепции, являлось основной жалобой всех 86 пациенток. Большая часть пациенток при поступлении жаловались на изменения характера менструаций. 52 (60,4%) пациентки предъявляли жалобы на скудные и мажущие менструальные выделения, 8 (9,4%) на отсутствие менструаций, лишь у 26 (30,2%) женщин характер менструаций не менялся, что подтверждают данные литературы об основных клинических проявлениях внутриматочных синехий у женщин репродуктивного возраста [47, 76, 98, 102, 112, 121, 126].

Согласно данным проанализированной литературы, корреляция этих симптомов может отличаться по причине множества факторов. [23,27,40,47,52,58,66,74,106,122]

Изучение акушерско-гинекологического анамнеза пациенток, принимавших участие в нашем исследовании, показало, что первичное бесплодие отмечалось у 46 (53,5%) пациенток, вторичное у 40 (46,5%). Согласно данным литературы в последние десятилетия отмечена тенденция к повышению возраста деторождения до 35 лет и более [47, 65, 66] что так же прослеживается и среди женщин, принимавших участие в нашем исследовании: большинство женщин (60%) были в возрасте от 34 до 36 лет. Эта тенденция современного общества, когда женщина первично старается реализовать себя в профессиональной деятельности и лишь после этого выполнить свою репродуктивную функцию, располагает современное медицинское сообщество повышать качество диагностики, использовать наименее травматичную для репродуктивных органов тактику лечения и,

безусловно, заблаговременно осуществлять профилактические мероприятия, направленные на снижение количества рецидивов того или иного патологического состояния [19, 32, 34, 46, 68, 72, 78, 83].

Согласно проведенному анализу анамнеза участниц нашего исследования у 24 (28%) в прошлом имели место диагностированные воспалительные заболевания органов малого таза. У 13 (15%) были частые воспалительные заболевания нижних отделов половых органов, вызванные условно-патогенной и патогенной микрофлорой, из них у 1 (1,2%) – хламидийная инфекция, у 50 (58%) – бессимптомное носительство условно-патогенной микрофлоры *Ureaplasma spp.*, наиболее частыми представителями условно-патогенной микрофлоры являлись такие как *E.coli*, *Candida albicans*, *S.epidermides*, *S.aureus*. Внутриматочные вмешательства были в анамнезе у 72 (83,7%) пациенток. Миоматозные узлы были в анамнезе у 22 (25,6%) обследуемых женщин. Все пациентки были пролечены от вышеуказанных заболеваний к моменту настоящего исследования [47].

Особое внимание хочется обратить на высокую частоту внутриматочных вмешательств, к которым относятся как разнообразные лечебно-диагностические вмешательства, так и прерывания беременности, что, согласно данным литературы, является основополагающим травматическим фактором, способствующим формированию внутриматочных синехий [4, 47, 70, 96, 103, 106] и другой внутриматочной патологии приводящей к возникновению маточного фактора бесплодия [66, 104], что также находит подтверждение и в нашем исследовании [26, 46, 83].

У 32 (69,5%) из 40 пациенток с вторичным бесплодием в анамнезе были роды, причем одни роды у 25, двое – у 7 женщин. Искусственное прерывание беременности имело место у 23 пациенток, у 10 из них – более трех раз. Самопроизвольные выкидыши встречались у 20 женщин, из них у 4 женщин – более трех раз. У 27 пациенток в анамнезе наблюдались осложнения (острый эндометрит, сальпингоофорит) после инструментального аборта или инструментальных вмешательств после неполных самопроизвольных выкидышей. У 8 женщин в анамнезе имели место осложнения в послеродовом периоде

(метроэндометрит, кровотечения), которые стали причиной внутриматочных вмешательств [83]. Полученные нами в результате статистического анализа результаты согласуются с данными литературы и подтверждают прямую взаимосвязь внутриматочных вмешательств с формированием внутриматочной патологии [70, 77, 86, 106, 107].

Ультразвуковое исследование органов малого таза, в настоящее время является наиболее распространенным, простым в применении и экономически выгодным методом диагностики внутриматочной патологии. Чувствительность и специфичность метода имеет достаточно высокие показатели (24,8—94,4%), благодаря чему он нашел свое широкое применение в медицине, в частности в гинекологии, при диагностике заболеваний органов малого таза [109, 140]. Но визуализация внутриматочной патологии в 25—78,6% случаев имеет ложноположительные результаты, а в 8,1—34% случаев – ложноотрицательные [3, 20, 118]. Это может обусловить реализацию чрезмерной агрессивной хирургической тактики, приводящей к ненужной травматизации эндометрия и стенок полости матки, что влечет за собой формирование внутриматочной патологии, в первую очередь – внутриматочных синехий. В нашем исследовании у 12 (15%) пациенток 3 группы при ультразвуковом исследовании органов малого таза сонографические признаки внутриматочных сращений обнаружены не были, а у 73 (84,9%) отмечалась неоднородность структуры эндометрия за счет гиперэхогенных участков [83]. Всем женщинам 1 и 2 групп проводилась в дальнейшем минигистероскопия с целью окончательной верификации диагноза и определения характера и объема внутриматочного поражения. Чувствительность данного метода может достигать 96—98% [47, 101], но, к сожалению, минигистероскопия, как малоинвазивный и атравматичный метод диагностики не используется так широко, как хотелось бы.

Внутриматочные синехии у женщин 3 группы явились интраоперационной находкой в связи с тем, что при предварительном УЗ-исследовании синехии четко не визуализировались и оперативное вмешательство было спланировано по поводу предполагаемого гиперпластического процесса эндометрия и бесплодия.

Таким образом, ультразвуковое исследование в гинекологии, являясь неотъемлемой частью комплексного обследования пациенток с бесплодием, далеко не всегда позволяет идентифицировать характер и распространенность внутриматочной патологии, что крайне важно для определения тактики лечения и объема оперативного вмешательства [3, 139].

В наши дни так называемым «золотым стандартом» диагностики и лечения внутриматочной патологии является гистероскопия [47, 151], которая широко используется в гинекологических стационарах. Применение традиционных гистероскопов требует фиксации шейки матки при помощи пулевых щипцов, обязательным является расширение цервикального канала расширителями Гегара, все это приводит к излишней травматизации, требует госпитализации пациентки и общей анестезии [135, 149].

Усовершенствование эндоскопической техники в последние несколько десятилетий привело к внедрению в практику минигистероскопов, что еще на амбулаторном этапе позволяет атравматично и с абсолютной достоверностью диагностировать характер внутриматочной патологии и степень ее распространения [35].

В нашем исследовании офисная гистероскопия была выполнена всем 73 (84,9%) пациенткам 1 и 2 групп, с подозрением на внутриматочные синехии. При проведении данного исследования нет необходимости в анестезиологическом пособии и расширении цервикального канала, что является методом выбора для нерожавших женщин, в связи со своей малой травматичностью [47, 100, 136]. Следует отметить, что благодаря диагностической минигистероскопии определена степень распространения внутриматочных синехий, а у 57 (66%) пациенток мы получили данные о выраженном спаечном процессе в полости матки, в то время как на начальном этапе диагностики это выявить не удалось. В современной, доступной нам литературе мало данных о включении диагностической минигистероскопии в единый алгоритм обследования женщин с бесплодием, что на наш взгляд является обязательным малотравматичным и высоко эффективным методом диагностики [26, 46, 47, 83]. Хирургическое

лечение внутриматочных синехий уже многие годы осуществляется путем эндоскопического вмешательства, в частности путем гистероскопии. И если ранее рассечение внутриматочных синехий производили тубусом гистероскопа, кюреткой, эндоскопическими ножницами, то в последние десятилетия широкое применение нашли высокие энергии (моно и биполярная энергия, а также лазерное излучение) [21, 31, 47, 91]. Гистероскопические операции проводятся в условиях стационара, под общим обезболиванием, с использованием операционных гистероскопов с диаметром тубуса от 5 мм и более [47]. В литературе встречаются данные о применении высокоэнергетических лазерных излучений с целью оперативного лечения [21, 25, 47, 60, 91]. Но при изучении большого объема исследований нам не встретились данные, где была бы указана методика проведения гистероскопических операций с использованием лазерного излучения с помощью минигистероскопов.

В настоящем исследовании пациенткам 1 и 2 групп хирургическое вмешательство осуществляли используя минигистероскоп со световолоконной оптикой фирмы «Karl Storz», диаметром 3,6 мм с каналом для операционных инструментов диаметром 1,8 мм и твердотельный лазер на алюмоиттриевом гранате с неодимом с длиной волны 1,06 мкм, подающего энергию в непрерывном и импульсном режимах на базе установки «Medilas 5010 Fibertom» фирмы «Dornier» (Германия) [83]. Контактный метод волокно-ткань осуществляли в непрерывном режиме при помощи *Nd-YAG*-лазерного излучения [47]. Использование гистероскопа малого диаметра с операционным каналом в сочетании с излучением *Nd-YAG*-лазера позволило производить деструкцию фиброзной ткани в контактном режиме без расширения цервикального канала как дополнительной травмы, и с минимальной кровопотерей.

Пациенткам 3 группы выполнялась гистероскопия под контролем жесткого гистероскопа диаметром 7,5 мм фирмы «Karl Storz» (Германия), с последующим разрушением внутриматочных сращений при помощи кюретки, с предварительным расширением цервикального канала расширителями Гегара. Внутриматочные синехии у пациенток 3 группы явились интраоперационной

находкой, причем у 2 пациенток этой группы отмечался выраженный спаечный процесс.

54 (62,7%) пациенткам 1 и 2 групп и 3 (3,5%) пациенткам 3 группы с почти полной облитерацией полости матки фиброзными сращениями, для исключения риска перфорации матки, лазерохирургическое воздействие выполняли под ультразвуковым контролем трансабдоминальным датчиком, используя аппарат «*Toshiba SSH-140A*». В литературе есть указания на проведение гистероскопического адгезиолизиса при III—IV степени распространения процесса как с ультразвуковым, так и с лапароскопическим контролем [137], однако, по нашим данным, при отсутствии показаний к лапароскопии, интраоперационный ультразвуковой мониторинг позволяет избежать такого серьезного осложнения как перфорация матки.

Средняя продолжительность операции у 20 (23,3%) пациенток 1 и 2 групп без выраженного спаечного процесса составила $8 \pm 1,1$ минут с кровопотерей (до 10 мл). Эти женщины находились под наблюдением до 6 часов. У остальных 54 (62,7%) пациенток 1 и 2 групп, 12 ± 2 минут составила средняя продолжительность операции у пациенток с выраженным спаечным процессом, объем кровопотери $25 \pm 2,5$ мл. Эти женщины находились под наблюдением в условиях стационара в течение суток.

Средняя продолжительность операции у 9 (10,5%) пациенток 3 группы без выраженного спаечного процесса составила $15 \pm 1,1$ минут с кровопотерей (до 50 мл). Эти женщины находились под наблюдением до 6 часов. Средняя продолжительность у остальных 3 (3,5%) пациенток, с распространенным спаечным процессом составила 20 ± 5 минут, объем кровопотери составил до 70 мл. Эта группа пациенток находились под наблюдением в условиях стационара в течение суток.

50 (58%) женщинам (всем пациенткам 3 группы и 38 пациенткам 1 и 2 групп с выраженным спаечным процессом) выполнена биопсия эндометрия с последующим гистологическим исследованием. Во всех случаях определялись фрагменты эндометрия фазы пролиферации, фрагменты фиброзной ткани с

единичными эндометриальными железами (ткань внутриматочных синехий), в большинстве случаев отмечали неравномерное распределение желез, очаговый фиброз стромы, утолщение стенок спиральных артерий. У 36 из них имели место признаки хронического эндометрита: выраженная лимфомакрофагальная инфильтрация стромы с примесью полиморфно-ядерных лейкоцитов, формирование лимфоидных фолликулов в сочетании с фиброзом стромы, утолщением стенок спиральных артерий [83]. Из данных литературы известно, что морфологическая картина биоптатов эндометрия при внутриматочных сращениях в 56% случаев представлена не только характерными признаками фиброзного изменения тканей, но и признаками хронического эндометрита, даже при визуально неизмененном эндометрии, что еще раз свидетельствует о роли не только травматического, но и воспалительного фактора в формировании внутриматочных синехий, особенно при распространенном процессе [12, 16, 22, 26, 27, 37, 43, 52, 58, 86].

Всем 50 (58%) пациенткам 1 группы сразу после лазерного разрушения внутриматочных синехий в полость матки вводили антиадгезивный гель, в состав которого входят: гиалуроновая кислота, карбоксиметилцеллюлоза и альгинат натрия. Противоспаечный гель является биodeградируемым покрытием, которое разделяет соприкасающиеся поверхности только на период критической фазы раневого заживления и послеоперационного спайкообразования, не влияя на процессы регенерации, а впоследствии (через 72—96 часов) полностью рассасывается [83, 94, 113, 119]. При контрольной офисной гистероскопии всего у 5 (10%) пациенток, у которых был ранее диагностирован распространенный процесс (III—IV ст.) были обнаружены единичные внутриматочные синехии и отдельные участки восстановленного функционального слоя эндометрия, что можно расценивать и как рецидив, и как следствие не полностью хирургически сформированной полости матки в связи с изначальным массивным распространением синехий. Остаточные признаки хронического эндометрита (участки гиперемированного эндометрия с выраженным сосудистым рисунком) были выявлены у 18 (36%).

Следует отметить, что у пациенток 2 группы после проведенного лечения синехии были выявлены в 16,7% случаев, а в третьей группе, пациенткам, которым синехии разрушали механически без применения лазерного излучения и без введения геля, рецидив был диагностирован в 33,4% наблюдений ($p < 0,05$). По данным литературы, при III—IV степени распространения, восстановление анатомической формы полости матки достигается в 73—81% случаев при сочетании электрохирургических методик и использовании антиадгезивных гелей [26, 83].

Всем пациенткам с рецидивом внутриматочных синехий выполнили повторную гистероскопию, лазерную деструкцию внутриматочных синехий и введение противоспаечного геля [83].

Однако в литературе практически нет данных о восстановлении функциональных свойств эндометрия при подготовке к беременности. В отечественных источниках есть единичные сведения о применении лазерных спектроскопических технологий для диагностики состояния эндометрия у женщин с бесплодием и о его мониторинге в процессе и после лечения [29, 30].

Именно с целью оптимизации функционального состояния эндометрия нами, кроме назначаемой по показаниям традиционной противовоспалительной, ангиопротекторной, гормональной терапии, 30 пациенткам 1-ой, 12-и пациенткам 2-й и 2-м – 3-й групп была проведена лазерная внутриматочная фототерапия, которая назначалась после получения данных оптической спектрометрии.

На 7—9 день после вмешательства спектроскопическая диагностика состояния эндометрия проведена 53 пациенткам из всех трех групп, причем у 48 (90,6%) выявлены значительные отклонения от нормы изучаемых спектрометрических параметров, что указывает на морфофункциональные нарушения состояния эндометрия.

Так, определялось снижение нормированного индекса насыщенности эндометрия кислородом, нарушение структурированности и пролиферативной активности эндометрия.

44 женщины на протяжении 4—6 недель принимали природные фотосенсебилизаторы, после чего им была проведена лазерная фототерапия полости матки. В зависимости от исходного состояния эндометрия и степени накопления хлорофиллина в нем, для каждой пациентки определялась разовая и суммарная доза, а также количество сеансов внутриматочного облучения. Как правило, количество таких сеансов составило от 3 до 5. Не ранее чем через 2—3 недели после окончания лазерной терапии полости матки проводили оценку морфофункционального состояния эндометрия.

У всех пациенток после реабилитации и финального исследования зарегистрировано повышение насыщенности эндометрия кислородом. Так, у пациенток 1 группы средние показатели оксигенации эндометрия возросли с 18—21% до 49—54%, что сопровождалось увеличением пролиферативной активности клеток эндометрия до 0,31—0,40 в первую фазу и 0,58—0,64 – во вторую фазу цикла. А у пациенток 2 группы средние показатели оксигенации эндометрия возросли с 19—21% до 48—55%, что сопровождалось увеличением пролиферативной активности клеток эндометрия до 0,32—0,42 в первую фазу и 0,59—0,66 – во вторую фазу цикла, что согласно статистической обработке данных не имело существенных различий ($p < 0,05$) и в свою очередь указывало на эффективность применения фототерапии в составе комплексного лечения у пациенток с морфофункциональными нарушениями эндометрия.

Под нашим наблюдением в течение 12—24 месяцев находились 77 пациенток: 47 из 50 (94%) первой группы, 21 из 24 (91,7%) второй группы и 9 из 12 (75%) третьей, этим пациенткам через 3-6 месяцев проводили контрольную минигистероскопию. У 64 (86,5%) пациенток внутриматочных синехий в полости матки не обнаружили, лишь у 13 (7,4%) были обнаружены единичные внутриматочные сращения. Стоит отметить тот факт, что у этих пациенток с рецидивом первоначально был синдром Ашермана. То есть степень распространения синехий III—IV. По данным литературы, при выраженном спаечном процессе в полости матки восстановление ее анатомической формы и нормальных менструаций возможно в 58—81% в зависимости от проведенного

вмешательства и использования различных современных методик [47]. Всем этим пациенткам, повторно была выполнена гистероскопия, лазерное разрушение внутриматочных синехий и введение антиадгезивного геля.

Следует отметить, что, кроме восстановления репродуктивной функции, внимание уделялось и восстановлению нарушенной менструальной функции. Так, менструации, хотя и необильные, возобновились у всех 8 женщин, отмечавших их отсутствие. Менструальная кровопотеря увеличилась у 38 (90,5%) из 42-х отмечавших скудные месячные пациенток, что в общем не противоречит данным литературы [79].

Основным критерием оценки эффективности лечения явилось восстановление репродуктивной функции, причем нами одинаково оценивалось как самостоятельное наступление беременности, так и ее наступление после проведенной программы ЭКО, так как наличие внутриматочных синехий является безусловным препятствием для проведения программ ВРТ [40].

На момент анализа результатов работы стало известно о наступлении беременности через 3—8 месяцев после комплексного лечения внутриматочных синехий у 48 (56%) пациенток, в том числе после вспомогательных репродуктивных технологий. В 1 группе пациенток беременность наступила у 34 (68%) женщин. Из них самопроизвольно у 24 (48%) пациенток и у 10 (20%) после ЭКО и ПЭ. При том наиболее часто беременности наступали у пациенток после комплексного лечения с включением послеоперационной внутриматочной фототерапии: у 25 из 30 женщин (83,3%). Самопроизвольным выкидышем на раннем сроке беременность завершилась у 9 (18%) пациенток, на сроке 38—40 недель успешно родоразрешены 25 (50%) пациенток [47]. У 2 пациенток родоразрешение проведено в 35—36 недель по акушерским показаниям.

Во второй группе через 3—8 месяцев после комплексного лечения беременность наступила всего у 11 (45,8%) женщин. Из них самопроизвольно – у 6 (25%) пациенток и у 5 (20,8%) после ЭКО и ПЭ. Также во 2-ой группе беременность наступила у 8 из 12 пациенток (72,7%) после проведенной фототерапии. Самопроизвольным выкидышем на раннем сроке беременность

завершилась у 4 (16,6%) женщин, преждевременные роды на сроке 22—23 недели произошли у 1 женщины, и у одной – на сроке 34 недели [47]. Самопроизвольные роды в срок произошли у 6 (25%) пациенток.

В третьей группе беременность наступила у 3 (25%) женщин через 3—8 месяцев после хирургического лечения, причем 2 беременности наступили после проведения фотоиммунной внутриматочной терапии и программ ВРТ у пациенток с II и III степенью распространения спаечного процесса. Самопроизвольно беременность наступила у 1 женщины. Самопроизвольным выкидышем на раннем сроке беременность завершилась у 1 (8,3%) пациенток. Родоразрешены на сроке 38—39 недель 2 (16,7%) пациентки [47].

Следует отметить, что в нашем исследовании мы не выделяли пациенток с внутриматочными синехиями как единственной причиной бесплодия. Маточный фактор может рассматриваться и в совокупности с другими причинами ненаступления беременности, что показано во многих источниках литературы [1,38,48,72]. О необходимости комплексного подхода к диагностике и лечению внутриматочной патологии свидетельствует успешное наступление беременности после ЭКО и ПЭ у 17 женщин с сочетанием нескольких причин бесплодия.

Таким образом, результаты настоящего исследования позволили нам разработать оптимальный алгоритм диагностики, лечения и профилактики рецидивов внутриматочной патологии, в частности внутриматочных синехий у пациенток с бесплодием. В результате исследования становится очевидным высокая чувствительность и специфичность минигистероскопии, как метода диагностики внутриматочной патологии. А применение минигистероскопов с использованием высокоэнергетического лазерного излучения позволяют использовать данный метод хирургического лечения как атравматичный и миниинвазивный, что крайне важно для пациенток с нарушением репродуктивной функции.

Целесообразно говорить о включении в алгоритм метода профилактики, используемого нами в ходе нашего исследования противоспаечного геля, что согласуется с немногочисленными литературными данными [26, 46, 83] о более

низкой частоте возникновения рецидивов в группах пациенток, где в качестве профилактики применяли антиадгезивный гель, чем в группах, где данный вид профилактики не использовали.

Включение в алгоритм обследования метода оптической спектроскопии позволяет оценить функциональное состояние эндометрия после деструкции сращений, а также проводить мониторинг в процессе и после проведенного лечения. Метод лазерной внутриматочной фототерапии в комплексе как с лазерными хирургическими миниинвазивными методиками, так и с противовоспалительной терапией повышает эффективность лечения пациенток страдающих маточным фактором бесплодия для достижения основной задачи – восстановления репродуктивной функции женщины.

Таким образом, комплекс диагностических и лечебных мероприятий, включающих диагностическую (офисную) минигистероскопию, оптическую спектроскопию, миниинвазивные лазерохирургические методики, в том числе и с интраоперационным ультразвуковым контролем, профилактическое введение в полость матки антиадгезивных гелей, а также внутриматочную фототерапию в послеоперационном периоде для восстановления нарушенных морфофункциональных свойств эндометрия, может быть рекомендован в качестве эффективного диагностического и лечебного алгоритма у женщин с внутриматочными синехиями и бесплодием.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный комплексный подход к диагностике и лечению женщин с маточной формой бесплодия, обусловленной внутриматочными синехиями, а также профилактики их рецидивов, позволяет значительно повысить эффективность лечения, снизить частоту рецидивов внутриматочных синехий и восстановить репродуктивную функцию у 83,3% пациенток.

2. Включение в алгоритм обследования женщин с бесплодием офисной гистероскопии и оптической спектрометрии позволяет повысить эффективность диагностики состояния полости матки и эндометрия для разработки оптимальной тактики комплексного лечения с применением различных видов лазерного излучения.

3. Применение антиадгезивных гелей в качестве противоспаечного барьера после лазерной деструкции внутриматочных синехий позволило избежать рецидива этой патологии в 90% наблюдений, тогда как без введения антиадгезивного геля рецидивы не отмечены у 83% женщин.

4. Наибольшая эффективность комплексного лечебного воздействия для восстановления репродуктивной функции отмечена у пациенток I группы (68%), причем при включении в комплекс лечебных мероприятий внутриматочной лазерной фототерапии после проведения оптической спектроскопии беременность наступила у 83,3%, тогда как без проведения фототерапии – у 45%.

5. Ультразвуковой контроль при лазерной деструкции внутриматочных синехий III—IV степени распространения позволяет избежать интраоперационных осложнений и сформировать анатомически полноценную полость матки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В алгоритм обследования женщин с бесплодием целесообразно включить офисную гистероскопию и оптическую спектроскопию для оценки состояния полости матки и функционального состояния эндометрия и определения тактики их лечения.

2. При внутриматочных синехиях III—IV степени распространения рекомендовано проведение миниинвазивных лазерохирургических гистероскопических вмешательств с последующим введением противовоспалительных гелей под интраоперационным ультразвуковым контролем.

3. Для восстановления анатомической формы полости матки и нормального функционального состояния эндометрия целесообразно использование не только высокоэнергетических хирургических лазеров, но и низкоинтенсивного лазерного излучения в качестве компонента послеоперационной внутриматочной фототерапии.

4. Офисная гистероскопия и оптическая спектрометрия, проведенные после комплексного лечения, позволяют определить состояние полости матки и эндометрия и, при необходимости, провести дополнительное лечение.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВМК – внутриматочный контрацептив

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ЛС – лазерная спектроскопия

ПЭ – перенос эмбриона

ФС – фотосенсибилизатор

ХЭ – хронический эндометрит

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абашидзе, А.А. Методы реабилитации репродуктивной функции у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2014. – № 2. – С. 42—46.
2. Авраменко, Н.В. Современные методы диагностики в репродуктологии // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – № 5 (86). – С. 89—96.
3. Агаджанян, А.Г. Сравнительная оценка результатов комбинированного применения трансвагинального УЗИ, эхогистерографии, аспирационной биопсии эндометрия и диагностической гистероскопии в диагностике внутриматочной патологии в условиях поликлиники // Материалы VIII Всероссийского Научного форума «Мать и дитя». – М., 2006. – С. 310—311.
4. Агеева М.И. Аборт в 1 триместре беременности [Текст] / [М.И. Агеева и др.]; под ред. В.Н. Прилепской, А.А. Куземина. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 210 с.
5. Адамян, Л.В. Лапароскопия, гистерорезектоскопия и лазерная хирургия в коррекции пороков развития гениталий / Л.В. Адамян, Е.А. Сорур, К.Д. Мурватов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 1995. – Т. 71. – № 5. – С. 23—25.
6. Адамян, Л.В. Диагностика и хирургическая гистероскопия в гинекологии: методические рекомендации [Текст] / Л.В. Адамян, С.Е. Белоглазова. – М., 1997. – 36 с.
7. Александров, М.Т. Лазерная клиническая биофотометрия (теория, эксперимент, практика) [Текст] / М. Александров. – М.: Техносфера, 2008. – 583 с.
8. Александров, Н.С. Опыт применения Раман-флюоресцентной спектроскопии в диагностике ангиомиолипомы почки / Н.С. Александров, С.Т. Авраимова, Ю.А. Кириллов [и др.] // Морфология. – 2019. – Т. 155. – № 2. – С. 12—13.
9. Александров, Н.С. Перспективы использования Раман-флюоресцентной спектроскопии в диагностике почечно-клеточного рака / Н.С. Александров, С.Т.

Авраамова, Ю.А. Кириллов [и др.] // Вопросы урологии и андрологии. – 2018. – Т. 6. – № 4 – С. 43—49.

10. Арутюнян, Н.А. Роль иммунологических нарушений эндометрия при внутриматочной патологии у женщин с бесплодием: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Арутюнян Нарина Анатольевна. – М., 2016. – 97 с.

11. Базина, М.И. Иммуноморфологические особенности эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции (обзор литературы) / М.И. Базина, С.А. Сыромятникова, А.Т. Егорова, А.К. Кириченко // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 2 (80). – С. 62—66.

12. Баранов, В.Н. Хронические воспалительные заболевания матки и придатков и их отдаленные последствия: особенности патогенеза, клинкоморфологическая характеристика, лечение и медицинская реабилитация: автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.00.01 / Баранов Владимир Николаевич. – Челябинск, 2002. — 47 с.

13. Борцвадзе, Ш.Н. Значение офисной гистероскопии в диагностике маточного фактора бесплодия и лечения таких больных / Ш.Н. Борцвадзе, Т.А. Джибладзе, А.И. Ищенко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12. – № 5. – С. 53—56.

14. Борцвадзе, Ш.Н. Современные аспекты диагностики и лечения маточного фактора бесплодия: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Борцвадзе Шорена Нугзаровна. – М, 2013. – 104 с.

15. Борцвадзе, Ш.Н. Бесплодие у женщин с внутриматочными синехиями: современные аспекты диагностики / Ш.Н. Борцвадзе, Т.А. Джибладзе, А.И. Ищенко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т.12. – № 5. – С. 11—15.

16. Бочков, В.В. Хронический неспецифический эндометрит: эпидемиология, этиология, Патогенез, факторы риска, диагностика / В.В. Бочков, А.Н. Плеханов, Ц.Б. Цыденова // Вестник БГУ. Медицина и фармация. – 2015. – № 12. – С. 30—38.

17. Гланц, С. Медико-биологическая статистика [Текст] / Стентон Гланц; пер. с англ. д-ра физ.-мат. наук Ю.А. Данилова; под ред. Н.Е. Бузикашвили и Д.В. Самойлова. – М.: Практика, 1999. – 459 с.

18. Гогоберидзе, Т.И. Особенности применения лазерных технологий при лечении заболеваний матки: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Гогоберидзе Тамара Иосифовна. – М., 2004. – 95 с.

19. Головина, Е.Н. Офисная гистероскопия в клинике женского бесплодия: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Головина Елена Наильевна. – М., 2011. – 135 с.

20. Гомболевская, Н.А. Современные критерии диагностики хронического эндометрита (обзор литературы) / Н.А. Гомболевская, Л.А. Марченко // Проблемы репродукции. — 2012. — Т. 18. — № 1. — С. 42–46.

21. Давыдов А.И. Оперативная гистероскопия [Текст] / А.И. Давыдов, А.Н. Стрижаков. – М.: Династия, 2015. – 195 с.

22. Данкович, Н.А. Причины и формы бесплодия. Современные возможности диагностики и лечения / Н.А. Данкович, В.Н. Воробей-Виховская // Здоровье женщины. – 2013. – № 3.– С. 192–197.

23. Демидов, В.Н. Патология полости матки и эндометрия. ВМК [Текст] / В.Н. Демидов, А.И. Гус. – 2016. – 158 с.

24. Джамалудинова, А. Ф. Репродуктивное здоровье населения России / А.Ф. Джамалудинова, М.М. Гонян // Молодой ученый. — 2017. — № 14-2 (148). — С. 10—13.

25. Джибладзе, Т.А. Применение лазерных технологий для диагностики и лечения заболеваний органов репродуктивной системы женщин: дис. ... док. мед. наук: 14.00.01 / Джибладзе Теа Амирановна. – М., 2004. – 268 с.

26. Джибладзе, Т.А. Внутриматочные синехии и синдром Ашермана: комплексный подход к диагностике и лечению / Т.А. Джибладзе, Е.А. Свидинская, Ш.Н. Борцвадзе, В.М. Зуев, А.И. Ищенко, И.Д. Хохлова, Д.В. Брюнин, М.О. Монтанино, А.Л. Черкасова, М.Б. Агеев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20. – № 5. – С. 43—50.

27. Доброхотова, Ю.Э. Хронический эндометрит: состояние изученности проблемы / Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, В.С. Скальная, И.М. Боровков // Гинекология. – 2019. – Т. 21. – № 5. – С. 49—52.

28. Здравоохранение в России. 2019: Статистический сборник [Текст] / Росстат. – М., 2019. – 170 с.

29. Зуев, В.М. Прегравидарная подготовка: современные аспекты и новые технологии диагностики и лечения на основе лазерной рамановской спектроскопии и фото-иммунной терапии / В.М. Зуев, М.Т. Александров, Е.А. Калинина [и др.] // Гинекология. – 2014. – Т. 16. – № 5. – С. 67—72.

30. Зуев, В.М. Инновационные лазерные технологии в диагностике и лечении «проблемного» эндометрия в репродуктивной медицине / В.М. Зуев, Е.А. Калинина, В.И. Кукушкин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 4. – С. 157—165.

31. Кливленд, Г.О. Краткий очерк о вкладе в развитие гистероскопии отечественных гинекологов и гинекологов г. Казани / Г.О. Кливленд, М.Ю. Абросимова, И.В. Ключаров // Журнал международной медицины. — 2014. — № 5. — С. 35—37.

32. Ключаров, И.В. Хирургическая микрогистероскопия при внутриматочных синехиях / И.В. Ключаров, А.А. Хасанов // Практическая медицина. – 2012. – №8-1 (64). – С. 94—95.

33. Кондриков, Н.И. Патология матки. Иллюстрированное руководство [Текст] / Н.И. Кондриков, И.В. Барина. – М.: Практическая медицина, 2019. – 352 с.

34. Коренная, В.В. Амбулаторная гистероскопия. Практические рекомендации // Consilium medicum. – 2015. –Т. 17. – № 6. – С. 28—31.

35. Коренная, В.В. Офисная гистероскопия в диагностике и лечении внутриматочной патологии // Гинекология. – 2015. – Т. 17. – № 4. – С. 23—26.

36. Корнеева, И.Е. Современная концепция диагностики и лечения бесплодия в браке: дис. ... док. мед. наук: 14.00.01 / Корнеева Ирина Евгеньевна. – М., 2003. – 280 с.

37. Корнеева И.Е. Другие патологические изменения матки и эндометрия как причина бесплодия (классификация, клиника, диагностика, лечение) [Текст] / И.Е. Корнеева, А.А. Феоктистов, А.В. Шуршалина // В кн.: Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство [под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко]. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 784 с.

38. Корсак, В.С. Диагностика патологии полости матки у больных, страдающих трубно-перитонеальной формой бесплодия / В.С. Корсак, О.И. Забелкина, Э.В. Исакова, Э.Н. Попов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – Т. 54. – № 3. – С. 50—53.

39. Коссович, Ю.М. Клинико-морфологические и молекулярные особенности хронического эндометрита у женщин с бесплодием: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01, 14.03.02 / Коссович Юлия Михайловна. – М., 2018. – 224 с.

40. Кузьмичев, Л.Н. Диагностика и коррекция инфекционного статуса супружеских пар в программе ЭКО. [Текст] В кн.: Практическая гинекология: (Клинические лекции) / [Кулаков В.И., Серов В.Н., Адамян Л.В. и др.]; Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ: Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, 2001. – С. 424–436.

41. Кулаков, В.И. Послеоперационные спайки [Текст]: этиология, патогенез и профилактика / В.И. Кулаков, Л.В. Адамян, О.А. Мынбаев. – М.: Медицина, 1998. – 526 с.

42. Кулаков, В.И. Эндоскопия в гинекологии: Руководство для врачей [Текст] / В.И. Кулаков, Л.В. Адамян. – М.: Медицина, 2000. – 382 с.

43. Кулаков, В.И. Хронический эндометрит / Кулаков В.И., Шуршалина А.В. // Гинекология. – 2005. – Т. 7. – № 5. – С. 302—304.

44. Кулаков, В.И. Гинекология: национальное руководство / [Айламазян Э.К. и др.]; гл. Ред-ры: акад. РАМН В.И. Кулаков [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1079 с.

45. Линьков, К.Г. Лазерно-флюоресцентные методы и аппаратура диагностики и контроля состояний биологических тканей: автореф. ... дис. канд. тех. наук: 05.26.03 / Линьков Кирилл Геннадиевич. – М., 1999. – 24 с.

46. Максимова, Т.А. Миниинвазивные вмешательства в диагностике и лечении внутриматочной патологии у женщин с бесплодием / Т.А. Максимова, А.Л. Черкасова, Т.А. Джибладзе, В.М. Зуев, А.И. Ищенко, И.Д. Хохлова, Д.В. Брюнин, Ш.Н. Борцвадзе // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17. – № 1. – С. 27—32.

47. Максимова, Т.А. Преимущества офисной гистероскопии при обследовании и лечении женщин с бесплодием: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Максимова Тамара Анатольевна. – М., 2019. – 102 с.

48. Машина, М.А. Анализ порядка ведения пациентов с бесплодием: национальное руководство и практика // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2012. – Т. 14. – № 4. – С. 359—360.

49. Маянский, Д.Н. Хроническое воспаление [Текст] / Д.Н. Маянский; АМН СССР. – М.: Медицина, 1991. – 270 с.

50. Милованов, А.П. Децидуализация эндометрия как фактор, регулирующий цитотрофобластическую инвазию в течение I триместра беременности / А.П. Милованов, Т.В. Фокина, Н.А. Старосветская, С.В. Назимова // Архив патологии. – 2007. – Т. 69. – № 5. – С. 31—34.

51. Мустафина, Г.А. Доброкачественная очаговая патология эндометрия: возможности «доэхографической» диагностики / Г.А. Мустафина [и др.] // Эхография. – 2004. – Т. 5. – № 3. – С. 243—246.

52. Ншанян, С.Ю. Диагностика и лечение структурно-функциональных нарушений эндометрия у женщин с бесплодием: дисс. ... кан. мед. наук: 14.00.01 / Ншанян Сона Юрьевна. — М., 2004. – 127 с.

53. Озерская, И.А. Эхография в гинекологии [Текст] / И.А. Озерская. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Видар-М, 2013. – 553 с.

54. Онлас, А.Р. Взгляд доказательной медицина на проблему внутриматочных синехий (обзор литературы) / А.Р. Онлас, Д.В. Джакупов, З.Е.

Барманашева // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2016. – № 3. – С. 265—275.

55. Осипова, А.Д. Клиническое значение лазерной флюоресцентной спектроскопии в экспресс-диагностике патологических состояний эндометрия у женщин в перименопаузе: дис. ... кан. мед. наук: 14.01.01 / Осипова Анна Даниловна. – М., 2020. – 111 с.

56. Осипова, А.Д. Значение экспресс-метода лазерной конверсионной диагностики (раман-флуоресцентной составляющей) патологических процессов эндометрия у женщин в перименопаузе / А.Д. Осипова, В.М. Зуев, М.Т. Александров // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф.Снегирева. – 2019. – Т. 6. – № 2. – С. 85—89.

57. Осипова, А.Д. Современные аспекты и новые технологии экспресс-диагностики заболеваний эндометрия у женщин в перименопаузе на основе оптической спектрометрии / А.Д. Осипова, В.С. Флорова, В.И. Кукушкин [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18. – № 4. – С. 52–58.

58. Петров, Ю.А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика: дис. ... док. мед. наук: 14.01.01 / Петров Юрий Алексеевич. – М., 2012. – 324 с.

59. Пиманчева, Ю.И. Клиническое значение экспресс-диагностики доброкачественных заболеваний матки с использованием неупругого светового рассеивания: дис. ... кан. мед. наук: 14.01.01 / Пиманчева Юлия Игоревна. – М., 2019. – 154 с.

60. Побединский, Н.М. Современные аспекты применения лазерного излучения в акушерско-гинекологической практике / Н.М. Побединский, В.М. Зуев, Т.А. Джигладзе // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1997. – № 3. – С. 103–105.

61. Побединский, Н.М. Стероидные рецепторы нормального эндометрия / Н.М. Побединский, О.И. Балтуцкая, А.И. Омеляненко // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 3. – С. 5—8.

62. Приказ Минздрава России от 01.11.2012 N 572 н (ред. от 12.01.2016) "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"

63. Приказ Минздрава России от 20.10.2020 N 1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"

64. Радзинский, В.Е. Репродуктивное здоровье женщин Московского мегаполиса / В.Е. Радзинский, С.Д. Семятов // Вестник РУДН. – 2005. – Т. 32. – № 4. – С. 188—198.

65. Радзинский, В.Е. Гинекология [Текст]: учебник: для студентов учреждений высшего профессионального образования, обучающихся по специальности 060101,65 «Лечебное дело» по дисциплине «Акушерство и гинекология» / под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса; [отв. Ред. Токтар Л.Р.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 998 с.

66. Рудакова, Е.Б. Внутриматочная патология [Текст]: клиника, гистероскопическая диагностика и лечение: учебно-методическое пособие / [Е.Б. Рудакова и др.]; под ред. Е.Б. Рудаковой. – 2-е изд. – М: МЕДпресс-информ. – 2012. – 73 с.

67. Саркисов, С.Э. Гистероскопическая эндохирургия матки: дис. ... док. мед. наук: 14.00.27; 14.00.01 / Саркисов Сергей Эдуардович. – М., 1999. – 212 с.

68. Серов, В.Н. Алгоритм восстановительного физиолечения женщин репродуктивного возраста с внутриматочной патологией / В.Н. Серов, Т.Б. Маланова, М.В. Ипатова, С.А. Мартынов // Вестник восстановительной медицины. – 2006. – № 4 (18). – С. 30—32.

69. Серов, В.Н. Клинические результаты восстановительного лечения пациенток с внутриматочными синехиями / В.Н. Серов, Т.Б. Маланова, С.А. Мартынов // Мать и дитя: Материалы XI Всероссийского научного форума. – М., 2010. – С. 516.

70. Сидельникова, В.М. Привычная потеря беременности [Текст] / В.М. Сидельникова. – М.: Триада-Х, 2002. – 303 с.

71. Стоименов Г. Этиология бесплодия: частота, причины, клиника в Болгарии / Г. Стоименов, Ц. Цанков // Акушерство и гинекология. – 1978. – Т. 54. – № 5. – С. 305–312.

72. Стругацкий В.М. Физиотерапия в практике акушера-гинеколога: (клинические аспекты и рецептура): [справочник] [Текст] / В.М. Стругацкий, Т.Б. Маланова, К.Н. Арсланян. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 206 с.

73. Сухих, Г.Т. Бесплодный брак: современные подходы к диагностике и лечению [Текст] / под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 774 с.

74. Сухих, Г.Т. Хронический эндометрит [Текст]: руководство / Г.Т. Сухих, А.В. Шуршалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 64 с.

75. Таболова, В.К. Клиническое и молекулярно-генетическое обоснование подготовки эндометрия при хроническом эндометрите в программах вспомогательных репродуктивных технологий: дис. ... кан. мед. наук: 14.01.01 / Таболова Виктория Кимовна. – М., 2016. – 160 с.

76. Тарасенко, Ю.Н. Внутриматочные синехии: современный взгляд на проблему / Ю.Н. Тарасенко, И.А. Салов, Д.Т. Ташухожоева, Д.В. Маршалов // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4. – С. 145.

77. Ташухожоева, Д.Т. Профилактика внутриматочных синехий при самопроизвольном аборте: дис. ... кан. мед. наук: 14.01.01 / Ташухожоева Диана Тахировна. – Волгоград, 2013. – 150 с.

78. Хасанов, А.А. Хирургическая микрогистероскопия при внутриматочных синехиях / А.А. Хасанов, И.В. Ключаров // Практическая медицина. – 2012. – № 8 (64). – С. 94—95.

79. Хириева, П.М. Современные методы профилактики и лечения внутриматочных синехий (обзор литературы) / П.М. Хириева, Л.В. Адамян, С.А. Мартынов // Гинекология. – 2016. – Т. 18. – № 5. – С. 32—36.

80. Хириева, П.М. Генетические факторы риска формирования внутриматочных синехий (обзор литературы) / П.М. Хириева, С.А. Мартынов,

А.А. Быстрицкий, Л.В. Адамян // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23. – № 1. – С. 43—47.

81. Хириева, П.М. Оптимизация тактики ведения женщин репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями: дис. ... кан. мед. наук: 14.01.01 / Хириева Патимат Магомедовна. – М., 2019. – 169 с.

82. Хорошун, Н.Д. Мультиспиральная компьютерная гистеросальпингография в диагностике маточного и трубного факторов бесплодия / Н.Д. Хорошун, Л.В. Адамян, К.Д. Мурватов // Новые технологии в лечении и диагностике гинекологических заболеваний. – М., 2013. – С. 118—119.

83. Черкасова, А.Л. Современный взгляд на лечение и профилактику внутриматочных синехий при маточной форме бесплодия / А.Л. Черкасова, Т.А. Максимова, Т.А. Джигладзе, В.М. Зуев, А.И. Ищенко, Д.В. Брюнин, И.Д. Хохлова, Ш.Н. Борцвадзе, Т.И. Гогоберидзе // Лазерная медицина. – 2017. – Т. 21. – № 2. – С. 30—37.

84. Чиссов, В.И. Флюоресцентная эндоскопия, дермаскопия и спектрофотометрия в диагностике злокачественных опухолей основных локализаций / В.И. Чиссов, В.В. Соколов, Н.Н. Булгакова (Жаркова), Е.В. Филоненко // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – Т. 2. – № 4. – С. 46—56.

85. Шмидт, А.А. Эпидемиология бесплодия в России и за рубежом / А.А. Шмидт, С.А. Замятнин, И.С. Гончар [и др.] // Клиническая патофизиология. – 2019. – Т. 25. – № 1. – С. 9—12.

86. Шуршалина, А.В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции: дис. ... док. мед. наук: 14.00.01 / Шуршалина Анна Владимировна. – М., 2007. – 280 с.

87. AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. AAGL practice report: practice guidelines for management of untrauterin synechiae // J Minim Invasive Gynecol. – 2010. – № 17 (1). – P. 1—7.

88. Adesiyun, A.G. Clinical and investigative correlates of etiologic risk factors on treatment outcome of intrauterine adhesion in women with infertility: A descriptive

study / A.G. Adesiyun, M.S. Zayyan, A. Eka [et al.] // *Open J Obstet Gynecol.* – 2014. – № 4 (2). – P. 95—99.

89. Asherman, J.G. Amenorrhoea traumatic (atretica) // *J Obstet Gynaecol Br Emp.* – 1948. – № 55 (1). – P. 23—30.

90. Asherman, J.G. Traumatic intra-uterine adhesions // *J Obstet Gynaecol Br Emp.* – 1950. – № 57 (6). – P. 892—896.

91. Bastert, G. Lasers in gynaecology: possibilities and limitations [Text] / G. Bastert, D. Wallwiener (eds.). – Springer Berlin, Heidelberg, 1992. – 453 p.

92. Benbella, A. Infertility in the Moroccan population: an etiological study in the reproductive health centre in Rabat / A. Benbella, S. Aboulmakarim, H. Hardiz [et al.] // *Pan Afr Med J.* – 2018. – № 30. – P. 204.

93. Bettocchi, S. Fertility-enhancing hysteroscopic surgery / S. Bettocchi, M.T. Achilarré, O. Ceci, S. Luigi // *Semin Reprod Med.* – 2011. – № 29 (2). – P. 75—82.

94. Bosteels, J. Anti-adhesion barrier gels following operative hysteroscopy for treating female infertility: a systematic review and meta-analysis / J. Bosteels, S. Weyers, B.W. Mol, T. D'Hooghe // *Gynecol Surg.* – 2014. – № 11 (2). – P. 113—127.

95. Bougie, O. Treatment of Asherman's syndrome in an outpatient hysteroscopy setting / O. Bougie, K. Lortie, H. Shenassa [et al.] // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2015. – № 22 (3). – P. 446—450.

96. Buttram, V.C. Jr. Uterine synechiae: variations in severity and some conditions which may be conducive to severe adhesions / V.C. Buttram Jr., G. Turati // *Int J Fertil.* – 1977. – № 22 (2). – P. 98—103.

97. Cicinelli, E. Reliability, feasibility, and safety of minihysteroscopy with a vaginoscopic approach: experience with 6,000 cases / E. Cicinelli, C. Parisi, P. Galantino [et al.] // *Fertil Steril.* – 2003. – № 80 (1). – P. 199—202.

98. Conforti, A. The management of Asherman syndrome: a review of literature / A. Conforti, C. Alviggi, A. Mollo [et al.] // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2013. – № 11. – P. 118.

99. Chen, Y. Role of angiogenesis in endometrial repair of patients with severe intrauterine adhesion / Y. Chen, Y. Chang, S. Yao // *Int J Clin Exp Pathol.* – 2013. – № 6 (7). – P. 1343—1350.
100. Daniilidis, A. Indications of diagnostic hysteroscopy, a brief review of the literature / A. Daniilidis, A. Pantelis, K. Dinas [et al.] // *Gynecol Surg.* – 2012. – № 9. – P. 23—28.
101. De Angelis, C. Office hysteroscopy and compliance: mini-hysteroscopy versus traditional hysteroscopy in a randomized trial / C. De Angelis, G. Santoro, M.E. Re, I. Nofroni // *Hum Reprod.* – 2003. – № 18 (11). – P. 2441—2445.
102. Deans, R. Review of intrauterine adhesions / R. Deans, J. Abbott // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2010. – № 17 (5). – P. 555—569.
103. Dendrinou, S. Hysteroscopy in the evaluation of habitual abortions / S. Dendrinou, O. Grigoriou, E.G. Sakkas [et al.] // *Eur J Contracept Reprod Health Care.* – 2008. – № 13 (2). – P. 198—200.
104. Di Spiezio Sardo, A. Prevention of intrauterine post-surgical adhesions in hysteroscopy. A systematic review / A. Di Spiezio Sardo, G. Calagna, M. Scognamiglio [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2016. – № 203. – P. 182—192.
105. Dysart, J.S. Characterization of Photofrin photobleaching for singlet oxygen dose estimation during photodynamic therapy of MLL cells in vitro / J.S. Dysart, M.S. Patterson // *Phys Med Biol.* – 2005. – № 50 (11). – P. 2597—2616.
106. Farhi, J. Induced regeneration of endometrium following curettage for abortion: a comparative study / J. Farhi, I. Bar-Hava, R. Homburg [et al.] // *Hum Reprod.* – 1993. – № 8 (7). – P. 1143—1144.
107. Fernandez, H. [Post-curettage and aspiration synechiae: is there value in an anti-adhesion agent?] [Article in French] / H. Fernandez, J.L. Benifla, X. Fritel, C. Fallet // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* – 2012. – № 41 (2, Suppl. 1). – H. 8—12.
108. Goojha, C.A. Development of Asherman syndrome after conservative surgical management of intractable postpartum hemorrhage / C.A. Goojha, A. Case, R. Pierson // *Fertil Steril.* – 2010. – № 94 (3). – 1098.e1-5.

109. Gumus, I.I. Diagnostic value of hysteroscopy and hysterosonography in endometrial abnormalities in asymptomatic postmenopausal women / I.I. Gumus, E.A. Keskin, E. Kiliç [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2008. – № 278 (3). – P. 241—244.
110. Hamel, M. Genomic assessment of follicular marker genes as pregnancy predictors for human IVF / M. Hamel, I. Dufort, C. Robert [et al.] // *Mol Hum Reprod.* – 2010. – № 16 (2). – P. 87—96.
111. Hanstede, M.M. Results of centralized Asherman surgery, 2003—2013 / M.M. Hanstede, E. van der Meij, L. Goedemans, M.H. Emanuel // *Fertil Steril.* – 2015. – № 104 (6). – P. 1561-1568.e1.
112. Hatasaka, H. Clinical management of the uterine factor in infertility // *Clin Obstet Gynecol.* – 2011. – № 54 (4). – P. 696—709.
113. Kim, T. 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 / T. Kim, K.H. Ahn, D.S. Choi [et al.] // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2012. – № 19 (6). – P. 731—736.
114. Kodaman, P.H. Intra-uterine adhesions and fertility outcome: how to optimize success? / P.H. Kodaman, A. Arici // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2007. – № 19 (3). – P. 207—214.
115. Kresowik, J.D. Ultrasound is the optimal choice for guidance in difficult hysteroscopy / J.D. Kresowik, C.H. Syrop, B.J. Van Voorhis, G.L. Ryan // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2012. – № 39 (6). – P. 715—718.
116. Lancet, M. A review of Asherman's syndrome, and results of modern treatment / M. Lancet, I. Kessler // *Int J Fertil.* – 1988. – № 33 (1). – P. 14—24.
117. Liu, D. Molecular implication of ADAM-15 and -17 in intrauterine adhesions / D. Liu, C. Ha, X. Zhang [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2013. – № 170 (1). – P. 264—269.
118. Machtinger, R. Transvaginal ultrasound and diagnostic hysteroscopy as predictor of endometrial polyps: risk factors for premalignancy and malignancy / R.

Machtinger, J. Korach, A. Padoa [et al.] // *Int J Gynec Cancer*. – 2005. – № 15 (2). – P. 325—328.

119. Mais, V. Efficacy of auto-crosslinked hyaluronan gel for adhesion prevention in laparoscopy and hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / V. Mais, M.G. Cirronis, M. Peiretti [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2012. – № 160 (1). – P. 1—5.

120. March, C.M. Asherman's syndrome // *Semin Reprod Med*. – 2011. – № 29 (2). – P. 83—94.

121. March, C.M. Management of Asherman's syndrome // *Reprod Biomed Online*. – 2011. – № 23 (1). – P. 63—76.

122. Masoumi, S.Z. An epidemiologic survey on the causes of infertility in patients referred to infertility center in Fatemieh Hospital in Hamadan / S.Z. Masoumi, P. Parsa, N. Darvish [et al.] // *Iran J Reprod Med*. – 2015. – № 13 (8). – P. 513—516.

123. Mooney, S.B. Effect of hysteroscopy performed in the cycle preceding controlled ovarian hyperstimulation on the outcome of in vitro fertilization / S.B. Mooney, A.A. Milki // *Fertil Steril*. – 2003. – № 79 (3). – P. 637—638.

124. Nasr, A.L. A clinicohysteroscopic scoring system of intrauterine adhesions / A.L. Nasr, H.G. Al-Inany, S.M. Thabet, M. Aboulghar // *Gynecol Obstet Invest*. – 2000. – № 50 (3). – P. 178—181.

125. Orhue, A.A. A comparison of two adjunctive treatments for intrauterine adhesions following lysis / A.A. Orhue, M.E. Aziken, J.O. Igbefoh // *Int J Gynaecol Obstet*. – 2003. – № 82 (1). – P. 49—56.

126. Palter, S.F. Asherman's syndrome: etiologic factors, patterns of pregnancy loss and treatment results. Results from an international registry / S.F. Palter, P. Spyrou // *Fertility and Sterility*. – 2003. – № 80 (Suppl. 3). – P. 36—37.

127. Panayotidis, C. Intrauterine adhesions (IUA): has there been progress in understanding and treatment over the last 20 years? / C. Panayotidis, S. Weyers, J. Bosteels, B. van Herendael // *Gynecological surgery*. – 2009. – № 6 (3). – P. 197—211.

128. Papoutsis, D. A rare case of Asherman's syndrome after open myomectomy: sonographic investigations and possible underlying mechanisms / D.

Pppoutsis, D. Georgantzus, M.D. Daccò [et al.] // *Gynecol Obstet Invest.* – 2014. – № 77 (3). – P. 194—200.

129. Polishuk, W.Z. The Soichet intrauterine device in the treatment of intrauterine adhesions / W.Z. Polishuk, D. Weinstein // *Acta Eur Fertil.* – 1976. – № 7 (3). – P. 215—218.

130. Polishuk, W.Z. Vascular changes in traumatic amenorrhea and hypomenorrhea / W.Z. Polishuk, F.P. Siew, R. Gordon, P. Lebenshart // *Int J Fertil.* – 1977. – № 22 (3). – P. 189—192.

131. Protopapas, A. Myometrial scoring: a new technique for the management of severe Asherman's syndrome / A. Protopapas, A. Shushan, A. Magos // *Fertil Steril.* – 1998. – № 69 (5). – P. 860—864.

132. Punab, M. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts / M. Punab, O. Poolamets, P. Paju [et al.] // *Hum Reprod.* – 2017. – № 32 (1). – P. 18—31.

133. Roma Dalfó, A. Diagnostic value of hysterosalpingography in the detection of intrauterine abnormalities: a comparison with hysteroscopy / A. Roma Dalfó, B. Ubeda, A. Ubeda [et al.] // *AJR Am J Roentgenol.* – 2004. – № 183 (5). – P. 1405—1409.

134. Roy, K.K. Reproductive outcome following hysteroscopic adhesiolysis in patients with infertility due to Asherman's syndrome / K.K. Roy, J. Baruah, J.B. Sharma [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2010. – № 281 (2). – P. 355—361.

135. Rullo, S. Office hysteroscopy: comparison of 2.7- and 4-mm hysteroscopes for acceptability, feasibility and diagnostic accuracy / S. Rullo, G. Sorrenti, M. Marziali [et al.] // *J Reprod Med.* – 2005. – № 50 (1). – P. 45—48.

136. Sharma, M. Outpatient hysteroscopy: traditional versus the 'no-touch' technique / M. Sharma, A. Taylor, A. di Spiezio Sardo [et al.] // *BJOG.* – 2005. – № 112 (7). – P. 963—967.

137. Sharma, J.B. Genital tuberculosis: an important cause of Asherman's syndrome in India / J.B. Sharma, K.K. Roy, M. Pushparaj [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2008. – № 277 (1). – P. 37—41.

138. Shi-Wen, X. Regulation and function of connective tissue growth factor/CCN2 in tissue repair, scarring and fibrosis / X. Shi-Wen, A. Leask, D. Abraham // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2008. – № 19 (2). – P. 133—144.

139. Shokeir, T.A. Combined diagnostic approach of laparoscopy and hysteroscopy in the evaluation of female infertility: results of 612 patients / T.A. Shokeir, H.M. Shalan, M.M. El-Shafei // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2004. – № 30 (1). – P. 9—14.

140. Soares, S.R. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases / S.R. Soares, M.M. Barbosa dos Reis, A.F. Camargos // *Fertil Steril.* – 2000. – № 73 (2). – P. 406—411.

141. Song, D. A matched cohort study comparing the outcome of intrauterine adhesiolysis for Asherman's syndrome after uterine artery embolization or surgical trauma/ D. Song, Y. Liu, Y. Xiao [et al.] // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2014. – № 21 (6). – P. 1022—1028.

142. Tao, Z. [Expression of adhesion-related cytokines in the uterine fluid after transcervical resection of adhesion] [Article in Chinese] / Z. Tao, H. Duan // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2012. – № 47 (10). – P. 734—737.

143. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions // *Fertil Steril.* – 1988. – № 49 (6). – P. 944—955.

144. Thomson, A.J. Fluoroscopically guided synechiolysis for patients with Asherman's syndrome: menstrual and fertility outcomes / A.J. Thomson, J.A. Abbott, A. Kingston [et al.] // *Fertil Steril.* – 2007. – № 87 (2). – P. 405—410.

145. Toaff, R. Traumatic hypomenorrhea-amenorrhea (Asherman's syndrome) / R. Toaff, S. Ballas // *Fertil Steril.* – 1978. – № 30 (4). – P. 379—387.

146. Tonguc, E.A. Intrauterine device or estrogen treatment after hysteroscopic uterine septum resection / E.A. Tonguc, T. Var, N. Yilmaz, S. Batioglu // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2010. – № 109 (3). – P. 226—229.

147. Tuuli, M.G. Uterine synechiae and pregnancy complications / M.G. Tuuli, A. Shanks, L. Bernhard [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2012. – № 119 (4). – P. 810—814.
148. Umme, S. Diagnosis and treatment of intrauterine adhesion / S. Umme, D. Xu, S. Ali Sheikh // *World J Med Sci.* – 2011. – № 6 (2). – P. 46—53.
149. Valle, R.F. Hysteroscopy in the evaluation of female infertility// *Am J Obstet Gynecol.* – 1980. – № 137 (4). – P. 425—431.
150. Valle, R.F. Intrauterine adhesions: hysteroscopic diagnosis, classification, treatment, and reproductive outcome / R.F. Valle, J.J. Sciarra // *Am J Obstet Gynecol.* – 1988. – № 158 (6, Pt. 1). – P. 1459—1470.
151. van Dongen H. Diagnostic hysteroscopy in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis / H. van Dongen, C.D. de Kroon, C.E. Jacobi [et al.] // *BJOG.* – 2007. – № 114 (6). – P. 664—675.
152. van Herendael, B.J. Treatment of intra-uterine adhesions // *Int J Gynecol Obstet.* – 2012. – № 119 (S3). – P. S254—S255.
153. Vannuccini, S. Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome / S. Vannuccini, V.L. Clifton, I.S. Fraser [et al.] // *Hum Reprod Update.* – 2016. – № 22 (1). – P. 104—115.
154. Wamsteker, K. Diagnostic hysteroscopy: Technique and documentation [Text] / K. Wamsteker, S. DeBlok // In: Sutton C., Diamond M., Eds. *Endoscopic surgery for gynaecologists.* – Saunder, London, 1993. – P. 263—276.
155. Xiao, S. Etiology, treatment, and reproductive prognosis of women with moderate-to-severe intrauterine adhesions / S. Xiao, Y. Wan, M. Xue [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2014. – № 125 (2). – P. 121—124.
156. Yang, L. Active transforming growth factor-beta in wound repair: determination using a new assay / L. Yang, C.X. Qiu, A. Ludlow [et al.] // *Am J Pathol.* – 1999. – № 154 (1). – P. 105—111.
157. Yu, D. Asherman syndrome--one century later / D. Yu, Y.M. Wong, Y. Cheong [et al.] // *Fertil Steril.* – 2008. – № 89 (4). – P. 759—779.
158. Yu, X. The incidence of post-operative adhesion following transection of uterine septum: a cohort study comparing three different adjuvant therapies / X. Yu, L.

Yuhan, S. Dongmei [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2016. – № 201. – P. 61—64.

159. Zuev, V. Laser fluorescent spectroscopy and phototherapy of endometrial hypoxia in women with implantation failure and early pregnancy loss / V. Zuev, T. Dzhibladze // 18th World Congress of the Academy of Human Reproduction. – 3-6 April 2019, Dublin, Ireland.