МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

На правах рукописи

ЩЕРБАТЫХ Марина Геннадьевна

ВНУТРИМАТОЧНЫЕ СИНЕХИИ ПОСЛЕ МИОМЭКТОМИИ (ЧАСТОТА, ПРИЧИНЫ ФОРМИРОВАНИЯ, ИСХОДЫ, ПРОФИЛАКТИКА)

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинский наук,
профессор Щукина Н.А.

Москва - 2022 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	**СТР.**
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ	**4**
ГЛАВА 1. Внутриматочные синехии после миомэктомии. Современный взгляд на проблему. Обзор литературы.	**13**
1.1. Этиология, патогенез, классификация миомы матки	**13**
1.2. Этиопатогенетические аспекты формирования внутриматочных синехий и их влияние на репродуктивную функцию	**16**
1.3. Методы диагностики и лечения внутриматочных синехий	**21**
1.4. Современные способы профилактики внутриматочных синехий	**27**
ГЛАВА 2. Характеристика групп, методы обследования и лечения.	**32**
2.1. Распределение обследованных пациенток на группы	**32**
2.2. Методы обследования	**34**
2.3. Клиническая характеристика обследованных пациенток	**42**
ГЛАВА 3. Результаты оперативного лечения пациенток с миомой матки	**54**
3.1 Результаты хирургического лечения пациенток с миомой матки, репродуктивные исходы у пациенток ретроспективной группы	**54**
3.2 Результаты хирургического лечения пациенток с миомой матки, репродуктивные исходы у пациенток проспективной группы	**59**
3.3. Результаты офисной гистероскопии после миомэктомии	**64**
3.4. Результаты применения бовгиалуронидазы азоксимера для профилактики внутриматочных синехий после миомэктомии	**71**
3.5. Анализ факторов риска формирования внутриматочных синехий у пациенток после миомэктомии	**73**
ГЛАВА 4. Обсуждение полученных результатов	**77**
Выводы	**89**

Практические рекомендации	**91**
Список сокращений	**93**
Список литературы	**94**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Миома матки – наиболее распространенная опухоль у женщин репродуктивного возраста, встречается с частотой до 75%, доля субмукозных узлов составляет до 10% [43, 176]. У каждой десятой пациентки, планирующей беременность, и у каждой второй пациентки с бесплодием имеется миома матки [28, 69, 132]. Самой неблагоприятной локализацией миомы является субмукозная, основные ее проявления - профузные кровотечения, потеря беременности и болевой синдром [9]. Именно данная локализация узла чаще всего является причиной кровотечения и бесплодия, в связи с чем всем пациенткам с подслизистой миомой матки рекомендуется миомэктомия, особенно планирующим беременность и имеющим репродуктивные проблемы. По данным J. Donnez с соавторами [89], у 45% пациенток после миомэктомии наступает беременность. Однако, при удалении именно субмукозной миомы чаще всего происходит повреждение эндометрия, что в дальнейшем может быть причиной образования внутриматочных синехий (ВМС).

В настоящее время частота ВМС широко варьируется - от 4,6% до 50% [34, 67, 169]. Основной причиной их формирования являются внутриматочные вмешательства, связанные с прерыванием беременности (выскабливание полости матки по поводу выкидыша, аборта, неразвивающейся беременности, остатков плацентарной ткани) или лечением гиперпластических процессов эндометрия. Значительно меньше внимания уделено пациенткам, которые также предрасположены к развитию ВМС, а именно больным после миомэктомии, выполненной со вскрытием полости матки [176]. В мировой литературе имеются немногочисленные данные по поводу частоты внутриматочных синехий после миомэктомии: ВМС обнаружены в 37,5-45% наблюдений после удаления миомы

гистероскопическим доступом и в 3,5% - 25,5% - лапаротомным доступом [70, 72, 169].

С целью диагностики внутриматочных синехий используют гистеросальпингографию, ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансную томографию (МРТ). Однако именно офисная гистероскопия остается «золотым стандартом» выявления данной патологии. Офисная гистероскопия позволяет с высокой точностью изучить состояние полости матки, осмотреть область устьев маточных труб, выявить внутриматочную патологию, а при наличии ВМС и/или других сочетанных заболеваний полости матки провести лечение – рассечение синехий, внутриматочной перегородки, удаление полипов [7, 31]. Однако, даже несмотря на тщательное и бережное проведение адгезиолизиса во время гистероскопии, частота рецидивов внутриматочных синехий составляет 28 - 62,5% [33]. По сведениям D. Renier с соавторами, критическим периодом формирования спаек является срок 3-5 суток после операции, и именно в этот период важно проводить профилактические мероприятия, направленные на снижение формирования ВМС [148].

В настоящее время для предотвращения первичного образования ВМС и профилактики рецидивов используются различные методы. К ним относятся: гормональная терапия, применение катетера Фоли, использование стволовых клеток и противоспаечных барьеров. С целью препятствия разрастания патологической соединительной ткани, которое является следствием воспалительного процесса или травмы эндометрия, в медицине также активно используются протеолитические ферменты, при этом незаслуженно мало внимания им уделяется в гинекологической практике, особенно в программе реабилитации. Протеолитический ферментный препарат бовгиалуронидазы азоксимер эффективно уменьшает отечность тканей, способствует улучшению их микроциркуляции, уменьшает рост соединительной ткани и вызывает разрушение ее патологического компонента [15, 51]. Кроме того, по данным Л.В. Дубницкой и Т.А. Назаренко, бовгиалуронидаза азоксимер положительно влияет на

восстановление морфологического и функционального слоев эндометрия [16]. Препарат нашел активное применение в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза, различных форм бесплодия, реабилитации после прерывания беременности [9, 24, 49].

Таким образом, лечению пациенток с миомой матки посвящено множество исследований, однако, проблема остается актуальной, так как все чаще миома матки обнаруживается у молодых женщин, планирующих беременность. В тактике ведения таких пациенток остаются нерешенные вопросы:

- репродуктивные исходы пациенток с миомой, особенно с субмукозной ее локализацией, недостаточно изучены, а в качестве причины репродуктивных неудач после миомэктомии можно предположить наличие внутриматочных синехий;
- в настоящее время разработан подробный план реабилитации пациенток после миомэктомии, включающий, в том числе, применение гормональных препаратов; при этом противоспаечные препараты практически не используются, также не выделены группы риска формирования внутриматочных синехий.

Все вышеизложенное послужило основанием для данного исследования.

Степень разработанности темы

Миома матки имеет высокую распространенность, особенно у женщин репродуктивного возраста, а субмукозная миома часто является причиной обильных кровотечений и невынашивания беременности и значительно чаще требует оперативного лечения, чем узлы другой локализации. Известны наиболее распространенные осложнения миомэктомии – кровотечение, образование гематом, инфекционные осложнения. Об отсроченных осложнениях, таких, как формирование внутриматочных синехий после миомэктомии, имеется недостаточно сведений. По данным ряда авторов, до 54% пациенток с бесплодием имеют внутриматочные синехии [34, 36]. В мировой литературе имеется

недостаточно данных по поводу частоты внутриматочных синехий после миомэктомии: после удаления узлов вагинальным доступом она составляет 37,5-45%, после лапаротомной миомэктомии - от 3,5% до 25,5% [70, 72]. В мировой литературе в качестве профилактики образования внутриматочных синехий существует опыт применения гормональной терапии, стволовых клеток и противоспаечных барьеров. Однако, исследований по поводу использования ферментных препаратов с целью профилактики ВМС в доступной литературе нами не обнаружено. Сроки формирования ВМС, оптимальные сроки и способы их диагностики после миомэктомии, а также факторы риска, влияющие на их развитие и вопросы профилактики их образования и оптимизации послеоперационного ведения таких пациенток, остаются практически неизученными в настоящее время.

Цель исследования

Улучшить исходы миомэктомии со вскрытием полости матки у пациенток репродуктивного возраста путем оптимизации тактики послеоперационного ведения.

Задачи исследования

1. Провести анализ исходов миомэктомии со вскрытием полости матки у пациенток репродуктивного возраста (реализация репродуктивной функции, репродуктивные проблемы).
2. Изучить частоту формирования синехий в полости матки после миомэктомии со вскрытием полости матки, их характер и основные факторы, влияющие на их формирование.
3. Выяснить временной интервал формирования синехий в полости матки у пациенток после миомэктомии со вскрытием полости матки.

4. Оценить влияние противоспаечного фермента бовгиалуронидазы азоксимера на формирование и характер синехий в полости матки у пациенток после миомэктомии.
5. Оптимизировать реабилитацию (послеоперационную тактику ведения) пациенток репродуктивного возраста после миомэктомии.

Научная новизна

Определены основные клинические проявления миомы матки у пациенток репродуктивного возраста, направленных на оперативное лечение, частота рецидивов, репродуктивные проблемы. Выявлена высокая частота образования внутриматочных синехий у пациенток после миомэктомии узлов 0 - 2 типа, изучен характер синехий и факторы, влияющие на их образование.

Впервые обоснована необходимость использования офисной гистероскопии в программе реабилитации пациенток, планирующих беременность, после миомэктомии узлов 0-2 типов, относящихся к группе риска развития внутриматочных синехий.

Впервые изучена эффективность и безопасность противоспаечного фермента бовгиалуронидазы азоксимера с целью профилактики внутриматочных синехий.

Теоретическая и практическая значимость

В результате проведенного исследования практическому здравоохранению предложена оптимизированная программа послеоперационной реабилитации пациенток репродуктивного возраста после миомэктомии, которая включает проведение офисной гистероскопии и использование протеолитического фермента бовгиалуронидазы азоксимера, что позволило снизить частоту формирования внутриматочных синехий в 6 раз.

Методология и методы исследования

Исследовательская работа выполнена на базе ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (директор института – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ Петрухин В.А.). Ультразвуковое исследование проводилось специалистами отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ МО МОНИИАГ (руководитель – д.м.н., Чечнева М.А.). Офисная гистероскопия выполнялась сотрудниками отделения оперативной гинекологии с онкогинекологией и дневным стационаром ГБУЗ МО МОНИИАГ (руководитель – д.м.н., профессор Попов А.А.). Гистологические исследования препаратов проводились патологоанатомическим отделением ГБУЗ МО МОНИИАГ (руководитель - д.м.н., Баринова И.В.).

Проведено обследование 160 пациенток: ретроспективное исследование 80 пациенток и проспективное исследование 80 пациенток репродуктивного возраста с миомой матки, которым выполнена миомэктомия лапаротомным доступом. Для решения задач применялись:

1. Клинические методы исследования (сбор анамнеза, общий осмотр, бимануальное исследование, оценка жалоб).

2. Лабораторные (общеклинические анализы).

3. Морфологическое исследование.

3. Офисная гистероскопия.

4. Ультразвуковое исследование органов малого таза.

Все пациентки предоставили информированное согласие на участие в научном исследовании. Получено согласование исследования этическим комитетом.

Положения, выносимые на защиту

1. Субмукозная локализация узлов миомы матки (0-2 типы) является клинически неблагоприятной, ее основными проявлениями являются:

менометроррагия (95%), альгоменорея (27,5%), бесплодие (45%), анемия (60%). Одной из причин сохраняющегося бесплодия после миомэктомии узлов 0-2 типов являются внутриматочные синехии (56,3%), при этом у трети пациенток они представлены плотными фиброзными сращениями, значительно деформирующими полость матки.

2. У каждой пятой пациентки после миомэктомии узлов 0-2 типов со вскрытием полости матки формируются ВМС, поэтому в программу их послеоперационной реабилитации, особенно при вскрытии полости матки на большом протяжении, целесообразно включить офисную гистероскопию (через 2 месяца). Все синехии в данный период времени имеют рыхлую структуру и легко разрушаются с помощью гидродиссекции или тубусом гистероскопа, в то время как при выполнении процедуры в отсроченном периоде разрушение синехий требует использования дополнительных гистероскопических инструментов или конверсию на стандартную гистероскопию.
3. Пациенткам репродуктивного возраста, планирующим беременность, после миомэктомии узлов 0-2 типов в программу послеоперационной реабилитации целесообразно включать препарат бовгиалуронидазу азоксимер (гиалуронидазу пролонгированного действия), который, благодаря выраженному противоспаечному эффекту достоверно снижает образование внутриматочных синехий.

Степень достоверности результатов исследования

Для математической обработки полученного материала использованы параметрические методы (t-критерий Стьюдента) для нормального распределения показателей, непараметрические методы (U-критерий Манна-Уитни, Уилкинсона, Фишера, хи-квадрат) для оценки степени различия, в том числе групп с малой выборкой. Различия определений были приняты достоверными при $p<0,05$. Вычисления проводились с использование стандартных статистических программ.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором лично проведен сбор и анализ анамнестических данных у 160 пациенток с миомой матки, анализ результатов полученного исследовани и комплексное обследование больных. Автор принимала непосредственное участие в предоперационной подготовке пациенток, их оперативном лечении и ведении послеоперационного периода, а также последующей реабилитации пациенток с миомой матки, относящихся к группе риска образования внутриматочных синехий после операции. Автором лично произведен сбор, составление и обработка базы данных, частично выполнена статическая обработка. На основании результатов статистического анализа сделаны соответствующие выводы.

Внедрение и апробация полученных результатов

Тактика ведения пациенток репродуктивного возраста после миомэктомии, относящихся к группе риска развития внутриматочных синехий, внедрена в повседневную практику отделения оперативной гинекологии с онкогинекологией и дневным стационаром ГБУЗ МО МОНИИАГ, базовых учреждений здравоохранения Московской области. Материалы диссертации доложены и обсуждены на заседании 5 международного междисциплинарного саммита “Женское здоровье” в 2021 (доклад "Внутриматочные синехии — одна из причин бесплодия у пациенток с миомой матки») и XV Общероссийском научно-практическом семинаре “Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии” в 2021г (доклад «Миома матки у молодых и юных женщин - современные подходы к хирургическому и консервативному лечению»).

Апробация диссертации проведена на заседании Учёного совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» 22 марта 2022 года.

Публикации результатов

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 3 работы в рецензируемых научных журналах, определенных перечнем ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация написана на русском языке, изложена на 114 страницах компьютерного текста и состоит из общей характеристики работы, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы. Диссертация включает 22 таблицы, иллюстрирована 33 рисунками. Список используемой литературы состоит из 184 источников, из которых 58 источников принадлежат российским авторам и 126 – зарубежным.

ГЛАВА 1. ВНУТРИМАТОЧНЫЕ СИНЕХИИ ПОСЛЕ МИОМЭКТОМИИ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

1.1. Этиология, патогенез, классификация миомы матки

Миома матки находится на втором месте в структуре гинекологических заболеваний, уступая место воспалительным. Исследования последних лет демонстрируют тенденцию к «омоложению» пациенток с миомой матки. Так, по данным Н.А. Щукиной с соавторами (2016), доля пациенток с миомой в возрасте от 24 до 30 лет имеет тенденцию к двукратному увеличению (с 4,1% в 2009г до 8,4% в 2015г) [55]. Частота миомы матки варьируется от 20 до 30% среди женщин репродуктивного возраста, достигает 50% у пациенток старше 30 лет и 70-80% в перименопаузальном периоде [2, 27, 68, 141, 162].

Известно, что миома является моноклональной опухолью, в связи с чем при наличии множественной миомы матки развитие каждого узла происходит отдельно [18, 129]. В настоящее время выделяют 4 основные теории патогенетического развития миомы матки: мезенхимальную, инфекционную, гормональную, иммунологическую.

Мезенхимальная теория включает развитие гладкомышечных клеток мезодермального происхождения во время формирования эмбриона. Вследствие воздействия неблагоприятных факторов клетки подвергаются мутации и начинают расти после становления менструации (менархе) под влиянием половых гормонов [86, 147]. Инфекционная теория подразумевает появление «зон роста» вокруг воспалительных инфильтратов в миометрии за счет гиперплазии клеток. Так, именно в узлах миомы было отмечено повышенное количество микроорганизмов по сравнению со здоровым миометрием [38]. Гормональная теория возникновения миомы матки заключается во влиянии прогестерона, эстрогена и рецепторов стероидных гормонов на рост опухоли [76]. Миоматозные узлы могут содержать повышенное количество рецепторов как к эстрадиолу, так и к прогестерону,

однако, большинство авторов указывают на приоритетную роль прогестерона в развитии миомы матки (до 90%) [13, 21, 26, 52]. Эти данные подтверждаются многочисленными исследованиями, которые демонстрируют повышенный рост миомы именно во вторую фазу менструального цикла, когда в узле увеличивается количество рецепторов прогестерона и повышается экспрессия Ki-67 (антигена клеточной пролиферации) по сравнению с неизмененным миометрием. Большая роль в развитии миомы отводится влиянию иммунной системы на процессы пролиферации и клеточного апоптоза (гибели). В связи с повышенной пролиферацией и, наоборот, сниженным индексом апоптоза, как правило, происходит бурный рост миоцитов [25, 126, 155].

Факторами, стимулирующими рост миомы матки, являются: раннее менархе, избыточная масса тела, хронический стресс, отсутствие родов в анамнезе, инфекционные процессы органов малого таза, травматическое воздействие на эндометрий и/или миометрий [56, 175].

Чаще всего для классификации миомы матки на практике применяется классификация FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics), которая подразделяет миомы на типы (рис.1): 0 – подслизистая миома, полностью расположенная в полости матки; 1 – миома, находящаяся в полости матки на 50% и более; 2 – миома, находящаяся менее 50% в полости матки; 3 – интрамуральная миома, расположенная на границе с эндометрием; 4 – интрамуральная; 5 – субсерозно-интрамуральная, расположенная в брюшной полости менее 50%; 6 – субсерозно - интрамуральная, расположенная в брюшной полости более 50%; 7 – субсерозная миома на основании; 8 – атипичная миома (например, шеечная, интралигаментарная, паразитарная). Кроме того, выделяют гибридный тип миомы (2-5 тип), который может быть расположен в мышечном слое, при этом на 50% объема определяется в брюшной полости и полости матки.

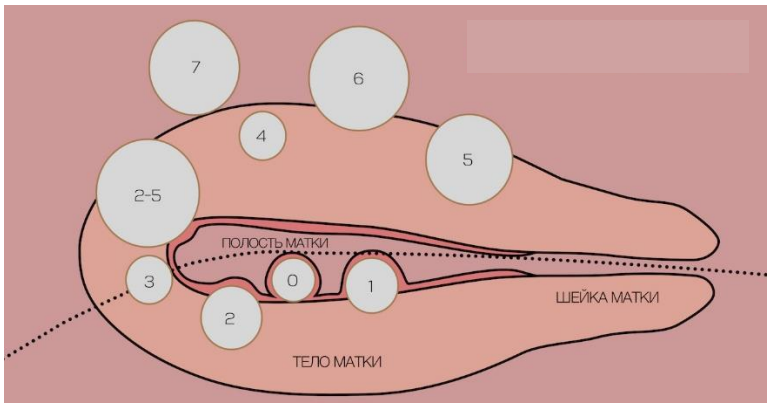


Рисунок 1. Изображение типов миомы матки в зависимости от расположения (по FIGO).

Ключевыми симптомами миомы являются боль и обильные менструальные кровотечения (ОМК) - меноррагии, вплоть до профузных кровотечений, которые снижают качество жизни женщины и приводят к развитию анемии [1, 32, 41, 44, 58]. Как правило, с данными симптомами связана субмукозная локализация узла (0-2 тип), которая является самой неблагоприятной и требующей хирургического лечения. Кроме того, субмукозные узлы могут являться причиной бесплодия [71, 122, 125].

Влияние миомы матки на проблемы с зачатием и вынашивание беременности остается дискуссионным вопросом. Известно, что около 10% женщин, планирующих беременность, имеют миому матки, а 5-10% маточной формы бесплодия можно объяснить именно наличием миомы [1, 132]. По многочисленным данным, первичное бесплодие у пациенток с миомой матки встречается в 18-24% наблюдений, вторичное – в 25-56% [28, 69]. Согласно исследованию, проведенному S. H. Saravelos с соавторами (2011), 52% женщин с бесплодием неясной этиологии забеременели и успешно доносили беременность после проведения миомэктомии [150]. Большинство авторов придерживаются мнения, что практически любая локализация миоматозных узлов может быть причиной невынашивания беременности и развития осложнений, связанных с периодом беременности и родоразрешения. Однако, другие исследователи утверждают, что преимущественно миома матки субмукозной локализации узлов может быть связана с повышенным риском преждевременных родов или выкидыша [6, 73, 74,

130, 143, 184]. Так, миома, деформирующая полость матки, уменьшает способность к имплантации в 3,9 раз, частоту наступления беременности - в 2,8 раз [116].

Снижение репродуктивной функции у пациенток с миомой матки может возникать в связи с изменением ангиогенеза в эндометрии, возникающем из-за изменения сосудистой сети матки, нарушения движения мерцательного эпителия маточных труб из-за близкого расположения к ним узлов миомы, изменения структуры эндометрия при субмукозной миоме [22, 146].

В современном мире миомэктомия является едва ли не самой популярной операцией в гинекологической практике и составляет до 50-70% среди всех оперативных вмешательств, из них около 25% приходится на радикальный объем среди пациенток репродуктивного возраста [3, 4, 90, 98, 119, 156]. Частота наступления беременности после миомэктомии в среднем составляет 45%, а репродуктивные исходы среди пациенток, оперированных лапароскопическим или лапаратомным доступом, сопоставимы по значениям [89].

Способ лечения пациенток с миомой матки следует выбирать персонифицированно, так как во время хирургического лечения может происходить изменение функционального состояния миометрия и эндометрия, роль которого заключается в инициации имплантации бластоцисты и инвазии трофобласта во время будущей беременности [45]. При удалении субмукозных узлов часто происходит повреждение базального и функционального слоев эндометрия, что может являться основным патогенетическим механизмом формирования внутриматочных синехий [102].

1.2. Этиопатогенетические аспекты формирования внутриматочных синехий и их влияние на репродуктивную функцию

В 1894 году Г. Фритч впервые описал ВМС, а Д. Ашерман в период с 1948 по 1957 года осветил клиническую и рентгенологическую картину внутриматочных синехий и выделил несколько теорий их возникновения: травматическую,

инфекционную и нейровисцеральную [66]. В 1978 году O. Sugimoto предложил использование следующей классификации ВМС:

- легкие – внутриматочные сращения в виде пленок базального эндометрия, которые легко удаляются гистероскопом;
- средние - фиброзно-мышечные сращения, кровоточащие при разделении;
- тяжелые – плотные, соединительнотканные сращения, которые разделяются с трудом.

В 1981 году C. March, R. Izrael предложили новую классификацию ВМС, удобную в использовании и позволяющую определить степень распространения синехий и облитерации полости матки:

- I степень – спайки, вовлекающие менее 1/4 объема полости матки;
- II степень – спайки с вовлечением от 1/4 до 3/4 объема полости матки без слипания стенок полости, устья маточных труб частично закрыты;
- III степень – спайки с поражением более 3/4 объема полости матки.

В литературе существует несколько вариантов термина внутриматочные синехии – «гинатрезия», «генитальные спайки», «синдром Ашермана». M. Hanstede с соавторами (2015) утверждают, что «синдром Ашермана» следует употреблять только при наличии следующих симптомов: снижение фертильности, гипо/аменорея, невынашивание беременности в анамнезе в сочетании с гистероскопической картиной синехий [108]. В случае, когда внутриматочные синехии выявлены случайно во время гистероскопии без наличия симптомов, необходимо употреблять термин «бессимптомные внутриматочные спайки» [20, 181].

Основная причина развития синехий - воспалительное или травматическое повреждение эндометрия [30, 62, 78, 91, 101]. Вследствие повреждения происходит активация клеточных и гуморальных провоспалительных реакций, повышенная выработка цитокинов, нарушение микроциркуляции, экссудации и отложение

фибрина. Тканевая гипоксия является важным фактором, который усиливает первоначальное повреждение ткани и запускает каскад реакций, приводящих к образованию спаек. Под воздействием провоспалительных факторов усиливается ангиогенез (проангиогенный сдвиг) в первичных фиброзных отложениях, происходят морфологические изменения во всех слоях матки, в результате чего формируются фиброзные спайки в строме и/или внутриматочные синехии в полости [16, 39, 64, 77, 168]. В результате продолжительного взаимодействия иммунокомпетентных клеток эндометрия с возбудителями инфекционного генеза происходит декомпенсация локальных механизмов, регулирующих гемостаз. Существует мнение, что спайки являются активными инфекционными трансплантатами, ведь даже в зрелых спайках присутствует персистирующий воспалительный процесс в виде повышенного количества полиморфно-ядерных лейкоцитов, активированных макрофагов и тучных клеток [29, 49]. В связи с хронической активацией клеточного и гуморального иммунитета происходит повышение уровня цитокинов, которое приводит к нарушению микроциркуляции, экссудации и отложению фибрина.

Кроме воспалительного и инфекционного фактора в формировании ВМС, важная роль отведена гипоэстрогении, которая является физиологической, в том числе, в послеродовом периоде или после прерывания беременности, в результате чего отмечается низкая пролиферативная активность эндометрия, что является предрасполагающим фактором в формировании синехий [109].

Роль эндометрита в формировании ВМС остается спорным вопросом. По мнению В. Е. Радзинского с соавторами (2009), в результате оперативных вмешательств в полости матки, особенно в сочетании с воспалительными заболеваниями органов малого таза, отмечается высокая частота развития хронического эндометрита, проявлением которого могут быть ВМС [17, 35, 37, 40, 42, 46]. Однако, R. Deans с соавторами (2010), предполагая наличие хронического эндометрита у пациенток с ВМС, не отметили положительного влияния антибактериальной терапии в послеоперационном периоде у данной группы больных [84]. По данным исследования Д. Т. Ташухожаевой (2013), развитие

внутриматочных сращений может быть связано с наличием персистирующего инфекционного процесса. Достоверно чаще наличие ВМС связано с хламидийной инфекцией, а также наличием условно-патогенной микрофлоры, в частности, Escherichia coli - в 35,21%, Enterococcus sp. - в 19,71%, Enterobacter - 15,49%, G.vaginalis - 35,21% [50].

Основными проявлениями внутриматочных синехий являются дисменорея, гипоменорея (32,1%), в тяжелых случаях – аменорея, а также выкидыши, привычное невынашивание беременности и вторичное бесплодие (55,1%) [80, 91, 166]. Гипоменорея и аменорея – наиболее частые проявления ВМС, они могут быть связаны с наличием спаек в цервикальном канале, приводящих к его обструкции, и/или обширным спаечным процессом в полости матки. Так, по данным I. U. Takai с соавторами (2015), после адгезиолизиса, проведенного 78 пациенткам с ВМС, нормализация менструального цикла наблюдалась в 37,2% наблюдений, а частота наступления беременности составила 32,1% [166].

Частота бесплодия при наличии ВМС, по данным разных авторов варьируется от 40 до 54% [34, 36, 96]. Одной из возможных причин бесплодия считается наличие спаек в области устьев маточных труб. Э. Н. Попов с соавторами (2005) при обследовании пациенток с бесплодием обнаружили у них ВМС с частотой до 50%, а по данным S. Baradwan с соавторами (2018), синдром Ашермана, как единственная причина бесплодия, была выявлена у 4,6% пациенток. Она возросла до 40% у женщин, имевших в анамнезе внутриматочные вмешательства [34, 67]. A. B. Hooker с соавторами (2014) в результате 912 наблюдений отметили, что 19,1% женщин после самопроизвольного выкидыша и последующего выскабливания полости матки впоследствии имели ВМС, а результатом выскабливания полости матки у 21,5% пациенток в послеродовом периоде были ВМС, обнаруженные при гистеросальпингографии [111]. По данным исследования I. U. Takai с соавторами (2015), среди 78 пациенток с ВМС 26,9% из них имели в анамнезе кесарево сечение, 16,7% - осложнение в виде эндометрита, 17,9% - выскабливание полости матки по поводу аборта и его осложнений, 17,9% - миомэктомию [166]. Исследование Ю. А. Петрова с соавторами демонстрирует, что

при проведении гистероскопии ВМС в 10% обнаруживаются у пациенток после самопроизвольного выкидыша или неразвивающейся беременности и в 7,1% - после инструментального аборта [29].

В настоящее время в ежедневной практике уделено недостаточно внимания многочисленной группе женщин, предрасположенных к формированию внутриматочных синехий, а именно пациенткам после миомэктомии лапаротомным и лапароскопическим доступом [12, 139].

В литературе имеются немногочисленные данные по поводу частоты ВМС после миомэктомии – от 5,8% до 50%. Еще в 2000 году O. Taskin с соавторами сопоставили высокую частоту выявления ВМС с ранее проведенной миомэктомией, она составила 37,5% при удалении одного узла и 45% - при миомэктомии нескольких узлов с использованием монополярной резекции [169]. L. R. Ramírez-Sánchezet с соавторами (2015) после монополярной гистерорезектоскопии субмукозных узлов при проведении гистероскопии через 6 месяцев обнаружили ВМС в 5,8% наблюдений, в то время как после удаления полипов эндометрия ВМС не были обнаружены ни у одной пациентки [145]. Аналогичные данные приводят I. Mazzon с соавторами (2014): среди 688 пациенток после трансвагинальной миомэктомии во время офисной гистероскопии, выполненной через 2 месяца, частота ВМС составила 4,23% [128]. По данным A. Conforti с соавторами (2014), ВМС после лапаротомной миомэктомии обнаружены у 50% пациенток, а по данным P. Capmas (2018) - у 25,51% [72, 79]. Аналогичные данные (20,5%) приводит L. Sebbag с соавторами (2019), при этом ВМС после миомэктомии со вскрытием полости матки встретились в 2,5 раза чаще, чем без вскрытия [152]. H. Tixier с соавторами (2010), обнаружили взаимосвязь между ранее проведенной эмболизацией маточной артерии и риском образования ВМС. Так, 18% женщин имели ВМС через 3 месяца после лечения интерстициальной миомы эмболизацией маточных артерий [172].

В исследовании Z. Asgari с соавторами (2015), среди 40 пациенток после миомэктомии лапароскопическим и лапаротомным доступом, частота ВМС составила 21 и 19% соответственно, при этом после удаления узлов 0-2 типа ВМС

обнаружены чаще – 25%, чем узлов 3-7 типа – 18,8%, при этом достоверно чаще ВМС обнаружены после миомэктомии со вскрытием полости матки [65]. Однако, авторы данного исследования подчеркивают, что даже без вскрытия эндометрия существует риск некроза и фиброза как в миометрии, так и в эндометрии, а, следовательно, и развития ВМС.

1.3. Методы диагностики и лечения внутриматочных синехий

Для диагностики ВМС используется гистеросальпингография, ультразвуковое исследование, гистероскопия и МРТ.

Метод гистеросальпингографии (ГСГ) не является основным в диагностике патологии эндометрия, в частности ВМС, однако, может дать некоторую дополнительную информацию в совокупности с прочими исследованиями. ГСГ (эффективность 80-85%) основана на использовании контрастного вещества, введенного в полость матки с распределением в маточные трубы [81, 124, 157]. ВМС определяются как дефекты (одиночные/множественные) заполнения полости матки различной формы и размеров, вплоть до разделения полости матки на множество камер (рис.2). Такую картину не всегда можно увидеть при гистероскопии, когда для осмотра доступен только нижний сегмент полости матки [75, 80]. Однако, велика вероятность и ложноположительных результатов из-за участков неровного эндометрия, слизи, искривлений полости матки [53, 60].

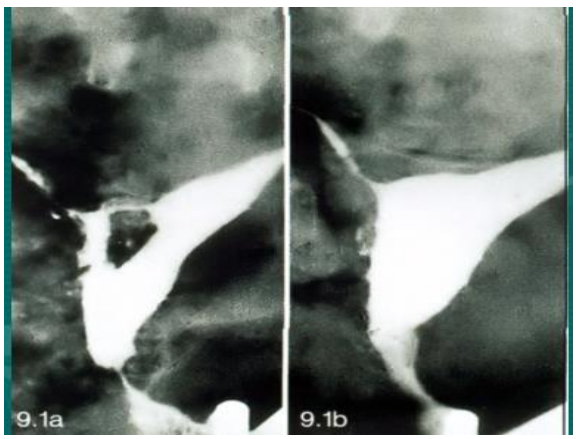


Рисунок 2. Внутриматочные синехии на ГСГ (ВМС в виде дефекта наполнения неправильной формы).

В 1978 году R. Toaff и S. Ballas предложили классификацию ВМС на основе данных гистеросальпингографии (табл.1) [173].

Таблица 1. Классификация внутриматочных синехий по данным гистеросальпингографии (Toaff R., Ballas S. 1978).

Тип 1	Атрезия внутреннего зева цервикального канала
Тип 2	Стеноз внутреннего зева цервикального канала
Тип 3	Незначительные спайки в области внутреннего зева и перешейка
Тип 4	Сращения в цервикальном канале и надперешеечной области, отделяющие шейку от полости матки
Тип 5	Спайки в полости матки в сочетании с атрезией внутреннего зева

Соногистерография (СГГ) – дополнительный метод диагностики ВМС, который включает использование УЗИ и внутриматочное введение изотонического солевого раствора. ВМС можно обнаружить при наличии гиперэхогенных областей между передней и задней стенками матки (специфичность метода – 42,9%, чувствительность – 75%) [157].

Магнитно-резонансная томография может быть использована при диагностике внутриматочных синехий в качестве дополнительного метода, как правило, при наличии тяжелого спаечного процесса в полости матки и облитерации цервикального канала [93]. Сложность интерпретации результатов, высокая стоимость и зачастую недоступность исследования ограничивают применение данного метода в ежедневной практике [138].

С помощью ультразвукового исследования внутриматочные синехии могут выглядеть как гипо-, гиперэхогенные образования разной толщины. Как правило, при выраженном спаечном процессе может отмечаться неравномерная толщина М-ЭХО, вплоть до истончения эндометрия. По данным S. T. Lo с соавторами (2008), при оценке толщины эндометрия среди пациенток с разной степенью облитерации полости матки и устьев маточных труб истончение эндометрия отмечено во всех группах [123]. Низкая специфичность (11%) и чувствительность (52%) данного метода не позволяют использовать его как основной метод диагностики ВМС,

однако, использование 3D УЗИ для диагностики синехий может быть более информативным, специфичность такого метода составляет 45%. Так, в исследовании M. Kim с соавторами (2015), 110 женщин с ВМС проводилось сравнение информативности 3D-сонографии и гистероскопии, в результате был обнаружен диапазон подтверждения метода УЗИ от 16% до 100% в зависимости от количества морфологических аномалий, включая краевые неровности, дефекты истончения, облитерацию, фиброз и кальциноз [115].

Гистероскопия остается «золотым стандартом» диагностики ВМС. Метод дает возможность с высокой точностью оценить состояние эндометрия, степень облитерации полости матки и устьев маточных труб, выявить и устранить патологические образования (see-and-treat) [8, 33, 135]. Во время гистероскопии не происходит повреждения шейки матки, что является важным для планирования беременности [48]. Использование только тонких офисных гистероскопов (2 мм) во время исследования позволяет оценить характер ВМС, их локализацию и степень распространения [23]. Во время гистероскопии ВМС определяются как белесоватые тяжи между стенками матки, которые могут быть как единичными, так и облитерирующими всю полость матки. Нежные синехии могут напоминать паутину, тогда как более плотные синехии имеют форму белесоватых тяжей [161].

Т.А. Макаренко (2018) при гистероскопии у пациенток с внутриматочными синехиями предложил использование некоторых технических особенностей [23]:

1. Нет необходимости предварительного зондирования полости матки и расширения цервикального канала во время гистероскопии, выполнять ее следует по технологии «no-touch» по S. Betocchi с использованием офисного гистероскопа, оснащенного операционным каналом для хирургических инструментов.
2. Гистероскоп необходимо вводить в цервикальный канал с подачей жидкости для расширения полости матки и под контролем зрения.
3. В случае выявления внутриматочных синехий уже в цервикальном канале их следует постепенно разрушать с помощью гистероскопических ножниц, щипцов, гидродиссекции.

4. Далее во время гистероскопии необходимо определить степень облитерапии полости матки синехиями, их протяженность, исследовать область устьев маточных труб. При обнаружении ВМС – использовать гистероскопические инструменты, постепенно проводя разрушение синехий, а при наличии плотных фиброзированных сращений произвести переход на оперативную гистероскопию с использованием электрической энергии.

5. При наличии многочисленных плотных сращений следует выполнять гистероскопию под контролем УЗИ и/или лапароскопии.

В 1989 году Европейской ассоциацией гинекологов-эндоскопистов (ESH) была принята классификация внутриматочных синехий, исходя из данных гистерографии и гистероскопии:

I степень - нежные синехии – могут быть разрушены тубусом гистероскопа, устья маточных труб не облитерированы.

II степень – одиночная фиброзная синехия, соединяющая противоположные области полости матки, устья маточных труб доступны к осмотру, для разрушения синехий не может быть использован только тубус гистероскопа.

II а степень – синехии расположены в области внутреннего зева без повреждения полости матки.

III степень – грубые синехии, повреждающие полость матки в сочетании с облитерацией устья маточной трубы с одной стороны.

IV степень – многочисленные грубые синехий с частичной окклюзией полости матки и устьев маточных труб.

Va степень - рубцевание эндометрия, гипоменорея/аменорея.

Vb степень - обширное рубцевание и фиброзирование эндометрия, аменорея.

H. Al-Inany с соавторами в 2001 году предложили еще один вариант классификации ВМС:

1. Спайки, расположенные по центру в виде «колонок», соединяющие противоположные стенки полости матки.

2. Пристеночные спайки - «полумесяц», «занавес», нарушающие симметричность полости матки.

3. Многочисленные спайки, разделяющие полость матки на несколько полостей.

Классификация ВМС Американского общества фертильности (AFS, 1988г) некоторыми авторами рассматривается как достаточно громоздкая и сложная в использовании. По нашему мнению, данная классификация учитывает степень облитерации полости матки, тип синехий, нарушение менструальной функции и должна быть более активно использована в ежедневной практике врача-клинициста (табл.2).

Таблица 2. Классификация внутриматочных сращений Американского общества фертильности (1988г).

Показатель	Оценка в баллах		
Степень вовлечения полости матки	<1/3 – 1 балл	>1/3 – 2 балла	>2/3 – 4 балла
Тип синехий	Нежные – 1 балл	Нежные и плотные – 2 балла	Плотные – 4 балла
Нарушение менструальной функции	Не нарушена – 0 баллов	Гипоменорея – 2 балла	Аменорея – 4 балла

- По данной классификации стадия ВМС определяется суммой баллов:
- 1) стадия I – 1–4 балла;
- 2) стадия II – 5–8 баллов;
- 3) стадия III – 9–12 баллов.

Несомненно, что в современном мире гистероскопия ежедневно находит все новые показания к использованию, а виртуальная гистероскопия, 4D виртуальная реконструкция полости матки может сыграть большую роль в диагностике внутриматочной патологии в будущем [19, 171].

Разделение внутриматочных спаек (адгезиолизис) остается единственным эффективным хирургическим методом их лечения [138]. В настоящее время

адгезиолизис представлен несколькими техниками: 1) разделение тубусом гистероскопа нежных спаек при проведении гистероскопии; 2) разделение сращений с помощью гистероскопических ножниц; 3) использование иттрий-алюминиевого гранатового лазера; 4) монополярная/биполярная энергия; 5) гидродиссекция; 6) использование внутриматочного катетера; 7) флюороскопическая техника. Наиболее частым осложнением во время адгезиолизиса является перфорация матки, однако, общая частота осложнений невысока и составляет 7% [114, 138]. С целью благоприятных репродуктивных исходов во время адгезиолизиса важно бережно восстанавливать анатомическую целостность полости матки [7, 36]. Так, в исследовании D. Yu с соавторами (2008), обнаружена прямая зависимость степени тяжести ВМС и репродуктивных прогнозов - у пациенток с легкой, средней и тяжелой формой ВМС беременность наступила в 64,7%, 53,6% и 32,5% соответственно [182].

Кроме риска повреждения цервикального канала или полости матки во время гистероскопии, возможно также негативное воздействие разных видов энергии, используемых для лечения внутриматочной патологии. Доказано, что использование электрической энергии оказывает термическое повреждение не только на эндометрий, но и на миометрий [112]. По данным Р. И. Габидуллиной с соавторами (2016), использование только гистерорезектоскопической петли без применения тока способствовало меньшей травматизации эндометрия при удалении остатков трофобластической ткани и разделении ВМС, а риск рецидива ВМС был исключен у всех больных [10]. По данным ряда авторов, при обследовании 688 пациенток, оперированных по поводу субмукозной миомы матки путем использования «холодной петли» только в 4,23% наблюдений через 2 месяца после операции были обнаружены ВМС [128]. Бесспорно, проведение самого бережного и тщательного адгезиолизиса не может гарантировать отсутствие рецидивов ВМС. После оперативного лечения частота повторного выявления ВМС составляет от 28 до 62,5% [33]. Таким образом, одной из ведущих проблем репродуктивной медицины является профилактика первичного образования и

рецидива возникновения ВМС, особенно у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе [75, 179].

1.4. Современные способы профилактики внутриматочных синехий

Среди способов профилактики новообразования и развития рецидивов ВМС рассматриваются: комбинированная терапия эстрогенами в сочетании с прогестинами/без прогестинов, противоспаечные барьеры, внутриматочные катетеры, использование стволовых клеток. Большая роль в исследовательской деятельности многих авторов отводится восстановлению анатомической целостности полости матки во время адгезиолизиса, тогда как восстановлению нормальной функции эндометрия уделяется гораздо меньше внимания. При значительном повреждении базального слоя эндометрия происходит потеря стволовых клеток, которые необходимы для восстановления функционального эндометрия, что напрямую связано с разрастанием фиброзной ткани и формированием ВМС [140].

Среди методов профилактики ВМС часто используется гормональная терапия для стимуляции регенерации эндометрия после адгезиолизиса. По данным A. Dawood с соавторами (2010), частота наступления беременности после гормонального лечения составляет 42-53% [83]. По данным Американской Ассоциации гинекологов-лапароскопистов (American Association of Gynecoligist Laparoscopists) рекомендовано использование монотерапии эстрогенами в сочетании с прогестинами для снижения рецидива внутриматочных сращений [59]. Кроме того, по мнению ряда авторов, следует избегать состояния гипоэстрогении при назначении агонистов гонадолиберина в послеоперационном периоде [61, 127, 131].

Исследование C.H.Tu с соавторами (2013) продемонстрировало, что использование внутриматочной системы, содержащей лекарственные рилизинг-системы, а также цитокины, способно сохранять не только нормальную анатомию

полости матки после адгезиолизиса, но и восстанавливать функциональную активность эндометрия за счет процессов регенерации [174]. Необходимость использования внутриматочных спиралей, содержащих медь, остается спорным вопросом. Некоторые авторы утверждают, что такой способ профилактики ВМС может дать положительные результаты у пациенток с аменореей, тем не менее другие исследователи приводят данные о том, что использование внутриматочной спирали с медью может, наоборот, усугублять тяжесть ВМС и повышать риск инфекции [117, 149].

A. Orhue с соавторами (2003) предложили применения катетера Фоли для профилактики ВМС (катетер вводился в полость матки на 3-10 суток после адгезиолизиса) и внутриматочной спирали (вводилась сроком на 3 месяца) [137]. Частота наступления беременности в группе пациенток с использованием катетера Фоли была выше по сравнению с группой с внутриматочной спиралью (33,9% и 22,5% соответственно). Согласно аналогичным данным ряда авторов, использование катетера Фоли в качестве внутриматочного барьера позволило предотвратить рецидив ВМС у 52% пациенток [63, 180].

В настоящее время перспективным методом профилактики развития ВМС и коррекции внутриматочной патологии является использование стволовых клеток благодаря их способности идентифицироваться в клетки эндометрия в естественных условиях. Как показало исследование C. B. Nagori с соавторами (2011), у пациентки с тяжелым синдромом Ашермана в связи с неэффективностью гормональной терапии в течение 6 месяцев были использованы стволовые клетки, полученные из костного мозга женщины [133]. После выскабливания полости матки под контролем УЗИ клетки были помещены в полость матки, а через некоторое время успешно осуществлена попытка экстракорпорального оплодотворения.

Неоспоримым фактом является то, что с целью предотвращения формирования ВМС важно бережно выполнять все этапы хирургического лечения, использовать современные технологии и шовный материал, периоперационную антибиотикопрофилактику, использовать противоспаечные барьеры [57, 97]. В

плане профилактики образования внутриматочных синехий незаслуженно мало внимания уделено ферментным препаратам, которые напрямую влияют на разрушение спаек. Повышенное образование фибробластов во время травмы эндометрия или воспалительного процесса является способом защиты излишнего разрастания соединительной ткани. Для предотвращения этого применяются протеолитические ферменты [15].

Королевским колледжем акушерства и гинекологии (RCOG) применение противоспаечных средств носит рекомендательный характер пациенткам в послеоперационном периоде. В тоже время Американская ассоциация лапароскопических хирургов (AAGL) рекомендует использовать внутриматочные барьеры (гели) после проведения манипуляций на полости матки [59]. В литературе имеются лишь немногочисленные данные об использовании гиалуроновой кислоты с целью профилактики ВМС [106]. A. B. Hooker с соавторами (2017) вводили гель гиалуроновой кислоты в полость матки пациенткам после выскабливания полости матки по поводу самопроизвольного выкидыша. Гистероскопия, проведенная через 8-12 недель после выскабливания, показала меньшую частоту обнаружения ВМС у пациенток, получивших препарат (13,1%), чем у пациенток со стандартной терапией (29,5%) [110]. X. Li с соавторами (2019) среди 274 пациенток после вакуум-аспирации плодного яйца при проведении офисной гистерскопии через 3 месяца обнаружили низкую частоту ВМС в группе, получившей гель гиалуроновой кислоты (9,5%), в контрольной группе – 24,1% [121].

Еще одним эффективным способом профилактики ВМС является комбинация модифицированной гиалуроновой кислоты с карбоксиметилцеллюлозой (КМЦ) и альгинатом натрия. Карбокисметилцеллюлоза - это высокомоллекулярный полисахарид, который, оказывает эффективное противоспаечное действие. Альгинат – полисахарид, состоящий из D-маннуроновой и L-гиалуроновой кислот, обладает гемостатическим и противомикробным эффектом. По данным исследования А. А. Попова и А. Г. Беспаловой (2021), применение противоспаечного барьера, содержащего

карбоксиметилцеллюлозу, с целью профилактики рецидива ВМС у пациенток с синдромом Ашермана, показало свою эффективность среди пациенток со средней степенью облитерации полости матки – 12% ВМС по сравнению с контрольной группой – 33,3% [5]. У пациенток с тяжелой формой синдрома Ашермана рецидив ВМС после применения противоспаечного барьера составил 25-30,8%, что достоверно не отличалось от контрольной группы – 33,3%. Макаренко Т. А. с соавторами (2018) также продемонстрировали высокую эффективность КМЦ в качестве профилактики рецидива ВМС после адгезиолизиса: так, только у 8,3% пациенток, получивших препарат, обнаружены ВМС, в группе со стандартной терапией – у 31,3% [23].

В 2005 году российскими учеными под руководством профессора А. В. Некрасова создан инновационный ферментный препарат бовгиалуронидаза азоксимер, который представляет конъюгат высокоочищенного фермента гиалуронидазы и высокомолекулярного иммуномодулятора азоксимера бромида, являющегося эффективным стабилизатором и способствующим более длительному действию фермента в организме. Препарат способен снижать отечность тканей и улучшать их микроциркуляцию, регулировать синтез медиаторов воспаления (интерлейкин-1 и ФНО α), уменьшать разрастание соединительной ткани [51]. Бовгиалуронидаза азоксимер способствует деструкции патологической соединительной ткани и восстанавливает состояние эндометрия при хроническом эндометрите.

Необходимо отметить, что в российских источниках в доступе имеется немного информации о применении бовгиалуронидазы азоксимера в гинекологической практике, тогда как в зарубежных изданиях (PubMed) их нет совсем. В исследовании Л. В. Дубницкой и Т. А. Назаренко (2007), восстановление морфофункциональной структуры эндометрия отмечено у 87,8% пациенток, получивших бовгиалуронидазу азоксимер в составе комплексной терапии. Рецидив ВМС в той же группе выявлен у 4,5% пациенток (у 40% контрольной группы со стандартной терапией) [16]. Л. Е. Смирнова, М. М. Умаханова, А. М. Торчинов (2012) считают, что бовгиалуронидазу азоксимер можно использовать пациенткам

с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) для уменьшения спаечного процесса [47]. По данным Ю. Э. Доброхотовой с соавторами (2018), препарат бовгиалуронидаза азоксимер эффективен у пациенток после хирургического лечения по поводу эндометриоза [14]. Препарат положительно влияет на интенсивность болевого синдрома и предотвращает (по данным ультразвукового исследования) повторное образования спаек. М. А. Царьковой и Н. А. Семенцовой (2014) препарат был использован в составе комплексной терапии у больных с хроническим эндометритом и бесплодием: 87,8% больных после применения препарата имели отсутствие ВМС по данным УЗИ [54]. Э. В. Вартанян с соавторами (2018) активно использовали бовгиалуронидазу азоксимер в составе комплексной терапии у пациенток с бесплодием [9]. Препарат оказался эффективным в коррекции локальных воспалительных процессов при функциональной недостаточности эндометрия, а также повышении восприимчивости эндометрия у пациенток с репродуктивными потерями (по окончании терапии у 57,1% больных наступила беременность).

Таким образом, проблема профилактики и лечения внутриматочных синехий является актуальной в связи с развитием малоинвазивной хирургии и ростом числа женщин репродуктивного возраста с миомой матки, требующих оперативного лечения. Определение времени и основных факторов, влияющих на развитие синехий, характер и продолжительность противоспаечной терапии, активной профилактики ВМС в настоящее время остаются предметом дискуссии и требуют дальнейших исследований.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП, МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ.

2.1. Распределение обследованных пациенток на группы.

В рамках диссертационной работы обследованы 160 пациенток репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет включительно), которым было произведено оперативное лечение по поводу миомы матки с 2013 по 2021 год. Всеми пациентками было подписано добровольное письменное согласие на участие в клиническом исследовании.

Критерии включения:

1. Репродуктивный возраст (18 - 45 лет).

2. Наличие миомы матки, требующей оперативного лечения.

3. Согласие пациентки на оперативное лечение и участие в научном исследовании.

Критерии исключения:

1. Наличие тяжелой экстрагенитальной патологии, являющейся противопоказанием к хирургическому лечению.

2. Злокачественные новообразования любой этиологии.

3. Обострение воспалительных заболеваний любой локализации.

Нами было обследовано и прооперировано 160 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет с миомой матки (рис. 3).

В I группу – ретроспективное исследование – было включено 80 пациенток с миомой матки: IA - 40 пациенток после миомэктомии (МЭ) со вскрытием полости матки; IB – группа сравнения - 40 пациенток после МЭ без вскрытия полости матки, сопоставимые по критериям сравнения.

Всем пациенткам I группы (N=80) проведен анализ историй болезни, собраны анамнестические данные до и после проведения оперативного лечения по поводу миомы матки. 26 пациенткам из I группы, не реализовавшим репродуктивную

функцию, проведено ультразвуковое исследование и офисная гистероскопия с биопсией эндометрия в отсроченном периоде.

II группа - 80 пациенток с миомой матки, которым через 2 месяца после миомэктомии проведена офисная гистероскопия с целью определения наличия и характера синехий в полости матки:

IIA – 26 пациенток после миомэктомии со вскрытием полости матки (преимущественно, узлы 0-2 типов и гибридный тип узла 2-5 типа), получившие в послеоперационном периоде противоспаечный фермент бовгиалуронидаза азоксимер по схеме.

IIB – 26 пациенток после миомэктомии со вскрытием полости матки (преимущественно, узлы 0-2 типа и гибридный тип узла - 2-5 типы), сопоставимые по критериям сравнения, которым была применена стандартная схема послеоперационного ведения.

IIC – 28 пациенток после миомэктомии без вскрытия полости матки (преимущественно, узлы 2-5 типа по FIGO), сопоставимые по критериям сравнения.

Применение препарата бовгиалуронидазы азоксимера осуществлялось по схеме: внутримышечное введение лиофилизата 3000 МЕ 1 раз в 3 дня (5 инъекций на курс). После курса инъекций - препарат бовгиалуронидазы азоксимера 3000 МЕ в виде суппозиториев интравагинально по 1 суппозиторию 1 раз в 3 дня (на курс 10 суппозиториев).

Дизайн исследования

Рисунок 3. Распределение пациенток по клиническим группам.

2.2. Методы обследования

В нашей работе были использованы следующие методы обследования пациенток:

1. Стандартные клинические и лабораторные методы исследования.
2. Ультразвуковой метод обследования.
3. Морфологический метод исследования с определением гистологического варианта удаленной опухоли - миоматозного узла, биоптата эндометрия.
4. Офисная гистероскопия, при наличии внутриматочных синехий - оценка по классификации ВМС Американского общества фертильности (1988г), биопсия эндометрия.
5. Статистическая обработка материала на персональном компьютере с помощью непараметрических критериев статистики (U-критерий Манна-Уитни, Уилкинсона, Фишера, хи-квадрат).

Клиническое обследование пациенток включало: общий осмотр, сбор анамнестических данных, гинекологический осмотр с оценкой состояния матки и придатков, анализ репродуктивных планов пациенток.

Во время общего осмотра производилась оценка конституциональных особенностей пациенток, расчет индекса массы тела. Во время гинекологического обследования проводился осмотр наружных половых органов, влагалища и шейки матки с помощью зеркал, бимануальное исследование, которое позволило определить размер и форму матки, подвижность, положение, консистенцию и болезненность при пальпации, а также наличие объемных образований в полости малого таза.

При тщательном сборе анамнеза особое внимание было уделено возрасту начала менструации (менархе), регулярности менструального цикла, характеру выделений, их длительности и объему. При изучении особенностей репродуктивной функции пациенток была установлена частота бесплодия (первичного и вторичного) в каждой конкретной группе, наличие репродуктивных потерь в анамнезе, а также количество беременностей с благоприятным исходом и метод родоразрешения. Кроме того, особое внимание уделено перенесенным гинекологическим заболеваниям, оперативным вмешательствам, в том числе внутриматочным, и наличию сопутствующей экстрагенитальной патологии.

Для оценки характера менструального цикла в качестве нормальных значений нами использованы следующие данные: длина менструального цикла должна составлять 24-38 дней, кровопотеря в течение одного менструального цикла — от 5 до 80 мл, количество менструальных дней — от 4,5 до 8. Для оценки болевых ощущений во время менструации нами использован метод субъективной оценки боли (визуальная аналоговая шкала – ВАШ), где распределение интенсивности боли на шкале соответствует делениям от «0» до «10» (рис.4).

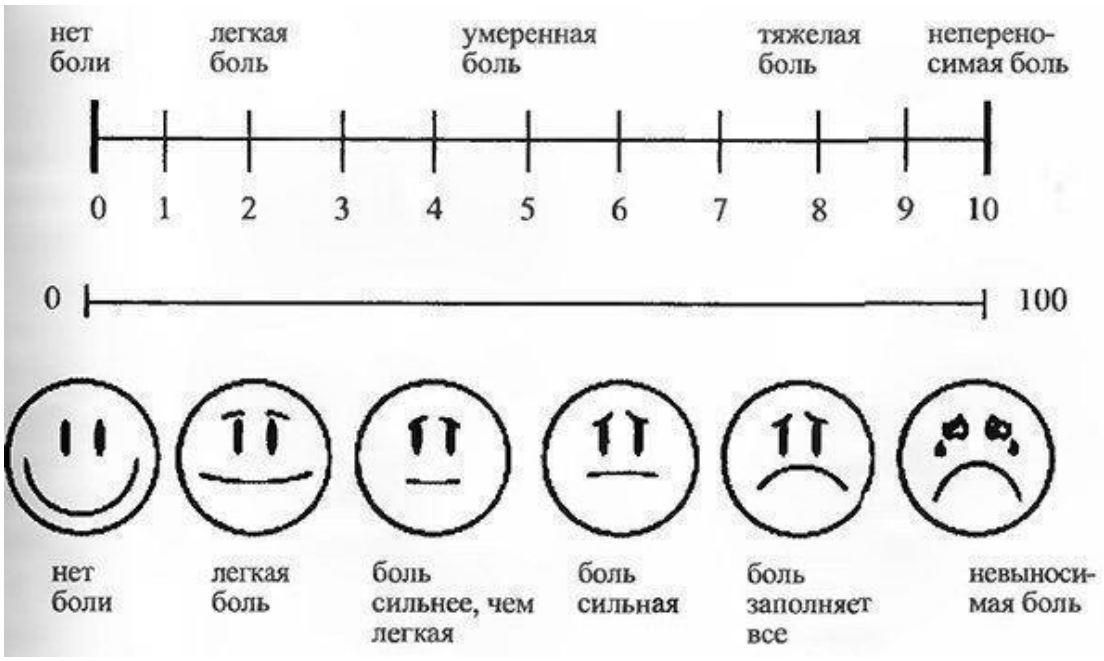


Рисунок 4. Оценка болевых ощущений во время менструации с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Экспертное ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось на аппарате Samsung Medison HS70A –RUS с использованием трансвагинального сканирования частотой 4-9 МГц до операции, на 4-5 сутки после операции, через 2 месяца после операции и в отсроченном периоде у пациенток ретроспективной группы. Во время исследования было уделено внимание следующим характеристикам: размеры матки, структура миометрия, наличие/отсутствие миоматозных узлов, полипов эндометрия и/или цервикального канала, их локализация и размеры. При наличии миомы матки определялось ее расположение, при 3-4 типе узла – расстояние от узла до серозной оболочки и полости матки для определения вероятности вскрытия полости при энуклеации узла. Путем оценки срединной маточной эхографии (М-эхо) изучалась структура эндометрия, его эхогенность, наличие/отсутствие включений, гипо/гиперэхогенные участки, внутриматочные синехии. Наличие структур различной эхогенности в полости матки не исключало наличия внутриматочных синехий. Дополнительно проводилась оценка состояния яичников и фолликулярного аппарата. При проведении УЗИ органов малого таза на 4-5 сутки после лапаротомной

миомэктомии тщательно оценивалось состояние шва на матке, отсутствие гематом (рис. 5, 6).

Рисунок 5, 6. Эхограмма шва на матке после лапаротомной миомэктомии (5 сутки после операции).

От способа восстановления дефекта мышечной ткани после удаления миоматозных узлов (рис.7, 8) зависит состоятельность рубца и способность к вынашиванию будущей беременности. Для восстановления матки после миомэктомии без вскрытия полости матки (рис. 9, 10) дефект зашивали двумя рядами швов: мышечно-мышечными и серозно-мышечными с использованием тонкой викриловой нити. При наличии дефекта эндометрия во время миомэктомии со вскрытием полости матки матку восстанавливали тремя рядами швов: слизисто-мышечными (000), мышечно-мышечными и серозно-мышечными викриловой нитью. Во время энуклеации миоматозного узла в случае вскрытия полости матки (рис.11, 12, 13) пациенткам проспективной группы производили забор содержимого полости матки с целью исследования состава микроорганизмов, колонизирующих матку.

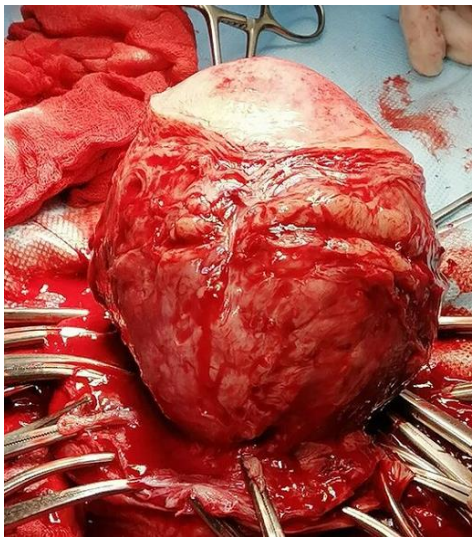


Рисунок 7, 8. Энуклеация больших миоматозных узлов во время миомэктомии.

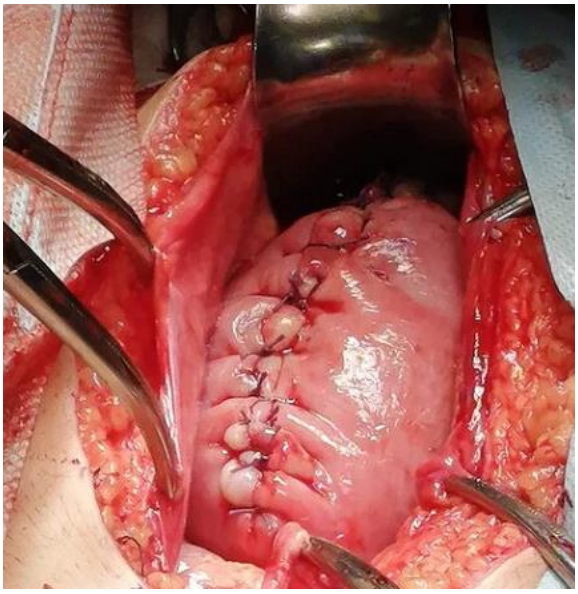
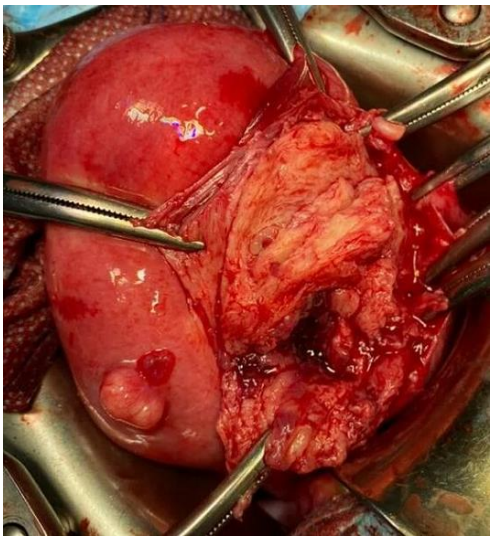


Рисунок 9, 10. Восстановление дефекта мышечной и серозной стенок матки двурядным швом после миомэктомии.



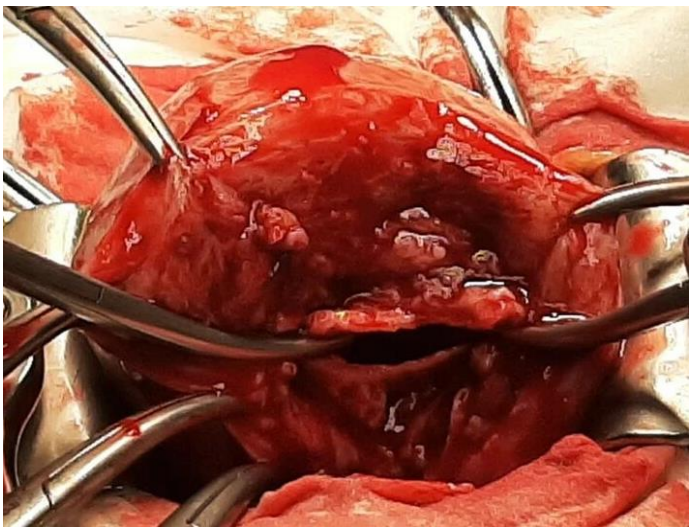


Рисунок 11, 12. Дефект эндометрия (3-4 см) после энуклеации миоматозного узла 2 типа по FIGO.

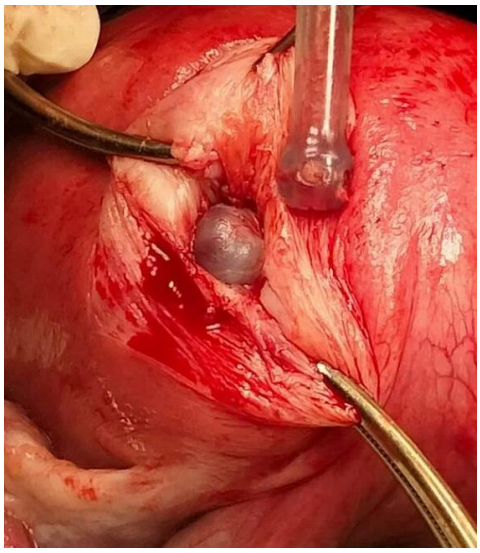


Рисунок 13. Сохраненный эндометрий после энуклеации миоматозного узла 2 типа по FIFO.

Гистологическое исследование удаленного макропрепарата проводилось всем пациенткам (рис.14, 15).

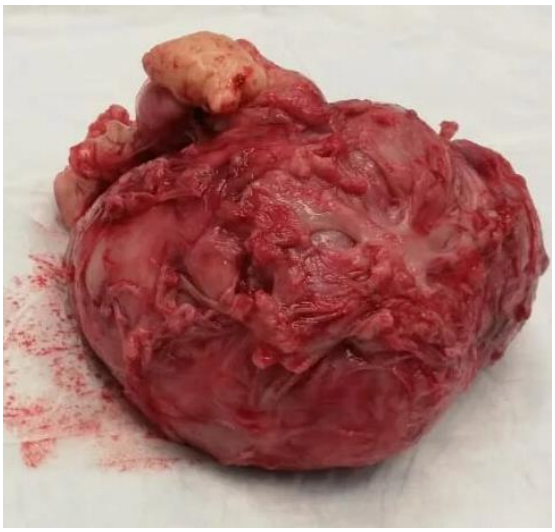


Рисунок 14, 15. Удаленный макропрепарат (миоматозный узел больших размеров).

В послеоперационном периоде пациенткам IIB и IIC групп была проведена стандартная терапия, включающая профилактику тромбоэмболических осложнений, противовоспалительную, антибактериальную и симптоматическую терапию. Пациенткам группы IIA кроме стандартной терапии был применен препарат, содержащий бовгиалуронидазу азоксимер по схеме. Выписка пациенток при их удовлетворительном состоянии и показателях клинико-лабораторных исследований в пределах нормы проводилась на 5 сутки после операции.

Офисная гистероскопия, как наиболее информативный метод диагностики и лечения внутриматочной патологии, проводилась всем 80 пациенткам проспективной группы через 2 месяца после миомэктомии и 26 пациенткам ретроспективной группы, не реализовавшим репродуктивную функцию после миомэктомии. Нами был использован гистероскоп 2,0 мм (Karl Storz^{TM}) с терапевтическим чехлом, оснащенным рабочим каналом. Для растяжения полости матки применялся стерильный изотонический раствор натрия хлорида. Для оценки состояния полости матки (наличие ВМС) во время гистероскопии использовалась представленная выше классификация ВМС Американского общества фертильности (1988г): 1-степень – 1-4 балла (вовлечено менее 1/3 объёма полости матки, нежные синехии, дно матки и устья маточных труб доступны осмотру); II степень – 5-8 баллов (вовлечено от 1/3 до 2/3 объёма полости матки, синехии без

слипания стенок, дно матки и устья маточных труб частично облитерированы); III степень – 9-12 баллов (вовлечено более 2/3 объёма полости матки, плотные синехии)

Во время адгезиолизиса использовался тубус гистероскопа или гидродиссекция для более нежных, единичных синехий, гистероскопические ножницы/щипцы для плотных синехий (рис.16, 17). Во время рассечения синехий основной задачей являлось формирование анатомической полости матки и свободного доступа к области устьев маточных труб. После офисной гистероскопии и рассечения ВМС при их наличии пациенткам проводился забор биоптата эндометрия с помощью щипцов. Биопсия эндометрия проводилась в первую фазу менструального цикла с целью исключения ложноположительного диагноза «хронический эндометрит», так как во второй фазе цикла физиологически может отмечаться лимфоплазмоцитарная инфильтрация. Во время оценки морфологической структуры биоптата эндометрия особое внимание было уделено наличию воспалительных инфильтратов в эндометрии, состоящих из лимфоидных элементов с включением макрофагов и эозинофилов, наличие плазматических клеток в составе лимфоидных фолликулов и воспалительных инфильтратах, склероз стенок спиральных артерий эндометрия, очаговый фиброз стромы эндометрия.

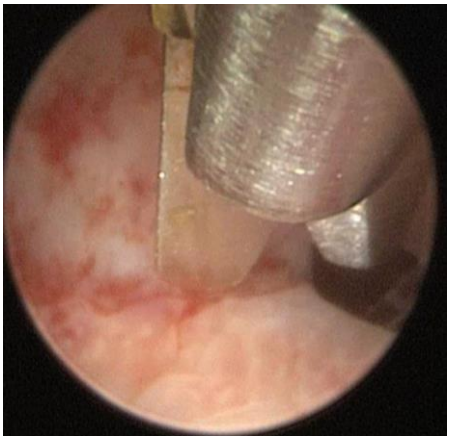


Рисунок 16, 17. Рассечение плотной фиброзной внутриматочной синехии с помощью гистероскопических ножниц во время офисной гистероскопии.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2016 и Statistica for Windows. Все сведения о пациентках были закодированы и внесены в базу данных. При анализе количественных и качественных параметров количественные критерии проверены на соответствие нормального распределения при помощи критерия Шапиро-Уилка. Если распределение данных было нормальным, определяли среднее значение со стандартным отклонением. Если количественные данные не подчинялись нормальному распределению, то для их описания использовались процентили и медиана. Для качественных данных рассчитывалась частота (%). Достоверность различий между двумя группами анализировалась с помощью определения критерия Стьюдента (при нормальном распределении количественных данных), а также непараметрического анализа по Манну-Уитни (при ненормальном распределении данных). Статистически достоверными считались результаты, при которых величина «p» составляла значение меньшее или равное 0,05.

2.3. Клиническая характеристика обследованных пациенток

Всего в исследование было включено 180 пациенток, оперированных по поводу миомы матки.

Все обследуемые пациентки были репродуктивного возраста. Средний возраст в группе I составил - 35,2±3,9 (n=80), в группе II – 36,7±3,9 лет (n=80). В группе I минимальный возраст составил 20 лет, максимальный – 42 года, в группе II - минимальный возраст – 25 лет, максимальный – 44 года. В таблице 3 представлено распределение пациенток по возрасту.

Таблица 3. Возраст пациенток с миомой матки.

Возраст пациенток (лет)	Подгруппа IA (n=40)		Подгруппа IB (n=40)		Подгруппа IIA (n=26)		Подгруппа IIB (n=26)		Подгруппа IIC (n=28)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
20-25	1	2,5	1	2,5	1	3,8	0	0	0	0
26-30	2	5	3	7,5	3	11,5	1	3,8	1	3,6
31-35	14	35	21	52,5	7	26,9	5	19,2	9	32,1
36-40	20	50	12	30	13	50	15	57,7	14	50
41-45	3	7,5	2	5	2	7,7	5	19,2	4	14,3

Статистически значимых различий по возрасту в подгруппах не обнаружено ($p > 0,05$).

Указанные данные свидетельствуют о том, что большинство пациенток обеих групп соответствовали возрасту 31-40 лет - 83,75% в I группе и 78,75% - во II группе.

Во время анализа параметрических данных пациенток обеих групп значения индекса массы тела (ИМТ) были сопоставимы. В таблице 4 представлено распределение пациенток в данной категории по подгруппам.

Таблица 4. ИМТ у пациенток с миомой матки.

Значения ИМТ в кг/м²	Подгруппа IA (n=40)	Подгруппа IB (n=40)	Подгруппа IIA (n=26)	Подгруппа IIB (n=26)	Подгруппа IIC (n=28)
Нормальная масса тела - 18,5-24.9	17 (42,5%)	17 (42,5%)	6 (23,1%)	7 (26,9%)	10 (35,7%)
Избыточная масса тела – 25-29,9	16 (40%)	17 (42,5%)	12 (46,2%)	12 (46,2%)	11 (39,3%)

Продолжение таблицы 4.

Ожирение I степени – 30-34,9	7 (17,5%)	5 (12,5%)	8 (30,7%)	5 (19,2%)	7 (25%)
Ожирение II степени – 35 – 39,9	0	1 (2,5%)	0	2 (7,7%)	0

Статистически значимых различий по данным ИМТ в подгруппах не обнаружено (p >0,05).

Согласно данной таблице, нормальный ИМТ имели 34 (42,5%) пациентки I группы и 23 (28,75%) - II группы. В обеих группах преобладали пациентки с избыточной массой тела: 33 (41,25%) - в I группе и 35 (43,75%) - во II. Ожирение I степени имели 12 (15%) пациенток I группы и 20 (25%) - II группы. Ожирение II степени составило 2,5% и 7,7% в I и II группах соответственно.

Анализ наследственной предрасположенности к развитию миомы матки выявил наличие в семейном анамнезе у родственниц первой линии миому матки (27 (33,75%) пациенток I группы и у 21 (26,25%) во II группы).

Анализ возраста наступления менархе у пациенток обеих групп показал, что минимальный и максимальный возраст менархе был одинаков в обеих группах и составил 10 и 16 лет (средний возраст – 12 лет). У большинства пациенток обеих групп отмечено своевременное становление менструальной функции в период с 11 до 14 лет. Длительность менструального цикла в среднем составила 28 дней, а длительность менструации – 5 дней.

Данные о частоте и характере экстрагенитальной патологии у обследованных пациенток представлены в таблице 5. Чаще среди пациенток обеих групп отмечено наличие варикозной болезни нижних конечностей – 25%, мочекаменной болезни – 14,4% и заболеваний щитовидной железы – 12,5% (гипотиреоз, узловой зоб), фиброзно-кистозной мастопатии – 20% и заболеваний желудочно-кишечного тракта – 20,6%. Статистически значимых различий в подгруппах не обнаружено (p >0,05).

Таблица 5. Наличие и характер экстрагенитальных заболеваний у пациенток с миомой матки.

Экстрагенитальная патология	Подгруппа IA (n=40)	Подгруппа IB (n=40)	Подгруппа IIA (n=26)	Подгруппа IIB (n=26)	Подгруппа IIC (n=28)
Гипертоническая болезнь	2(5%)	3(7,5%)	2(7,7%)	2(7,7%)	0
Варикозная болезнь	10(25%)	16(40%)	7(26,9%)	4(15,4%)	3(10,7%)
Мочекаменная болезнь	4(10%)	4(10%)	5(19,2%)	6(23,1%)	4(14,3%)
Заболевания щитовидной железы	5(12,5%)	6(15%)	2(7,7%)	2(7,7%)	5(17,8%)
Сахарный диабет 2 типа	0	0	1(3,8%)	1(3,8%)	0
Бронхиальная астма	4(10%)	4(10%)	2(7,7%)	1(3,8%)	2(7,1%)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	7(17,5%)	11(27,5%)	4(15,4%)	4(15,4%)	7(25%)
Фиброзно-кистозная мастопатия	12 (30%)	8 (20%)	4(15,4%)	5(19,2%)	3(10,7%)
Ревматоидный артрит	1(2,5%)	2(5%)	1(3,8%)	0	1(3,6%)
Системная красная волчанка	0	0	1(3,8%)	0	0
Хронический тонзиллит	7(17,5%)	9(22,5%)	2(7,7%)	6(23,1%)	3(10,7%)

Сочетание миомы матки с эндометриозом матки у пациенток I группы отмечено в 30 (37,5%) наблюдениях и в 21 (26,2%) наблюдении - во II группе. Ранее проведено оперативное лечение по поводу образований яичников 9 (11,2%) больным I группы: в подгруппе IA - 6 (15%), в подгруппе IB – 3 (7,5%). Опухоли яичников были представлены эндометриоидными кистами в 3 наблюдениях, зрелой тератомой – в 4, цистаденомой – в 2. Миомэктомию в анамнезе имели 4 (5%) пациентки (3 – подгруппы IA и 1 - подгруппы IB), энуклеация миоматозных узлов во всех случаях была произведена без вскрытия полости матки. Выскабливание полости матки в анамнезе по поводу гиперплазии эндометрия имели 5 (6,2%) пациенток I группы и 6 (7,5%) пациенток II группы, во всех случаях по данным гистологического заключения – железистая гиперплазия эндометрия. Во II группе обследованных пациенток оперативное вмешательство по поводу опухолей яичников (эндометриоидные кисты, цистадномы) произведено 7 (8,7%) пациенткам, из них 2 (7,7%) пациенткам в группе IIA, 3 (11,5%) - в группе IIB и 2 (7,1%) - группы IIC. Миомэктомию в анамнезе имели 3(3,7%) пациентки II группы, миоматозные узлы удалены без вскрытия полости матки во всех наблюдениях. Удаление полипов эндометрия было выполнено 9 (11,2%) пациенткам I группы и 8 (10%) II группы, при этом все полипы были представлены железисто-фиброзной тканью и не имели признаков атипии. Статистически значимых различий в наличии и характере ранее проведенных оперативных вмешательств в группах обнаружено не было ($p > 0,05$).

Во время анализа репродуктивной функции пациенток I и II группы особое внимание было уделено наличию репродуктивных проблем до проведения миомэктомии, количеству родов, способам родоразрешения, а также наличию репродуктивных потерь в анамнезе. Данные представлены в таблицах 6 и 7.

Таблица 6. Паритет и наличие репродуктивных проблем до проведения миомэктомии в группе I (ретроспективное наблюдение n=80).

	Подгруппа IA (n=40)		Подгруппа IB (n=40)		Статистическая значимость различий (p)
	Абс.	%	Абс.	%	
Роды в анамнезе	14	35	16	40	0,6450
Самопроизвольные роды	9	22,5	10	25	0,7934
Кесарево сечение	5	12,5	6	15	0,7461
Самопроизвольный выкидыш	5	12,5	5	12,5	1,0000
Неразвивающаяся беременность	6	15	3	7,5	0,2883
Инструментальный и медикаментозный аборт по желанию	6	15	10	25	0,2633
Внематочная беременность	3	7,5	4	10	0,6931
Бесплодие (общее количество)	18	45	16	40	0,6519
Бесплодие I	8	20	11	27,5	0,4312
Бесплодие II	10	25	5	12,5	**0,0594**

Репродуктивная функция у пациенток ретроспективной группы была реализована только у 30(37,5%) женщин (35% с миомой 0-2 типа и 40% - 3-7 типа). Большинство из них имели самопроизвольные роды в анамнезе – 19 (23,75%), 11 (13,75%) – кесарево сечение. Общее количество репродуктивных потерь составило 14 (35%) у пациенток с миомой 0-2 типа, у 12 (30%) 3-7 типа и было представлено

самопроизвольным выкидышем (12,5% и 12,5%), неразвивающейся беременностью (15% и 7,5%) и внематочной беременностью (7,5% и 10%). В обеих подгруппах отмечается высокая частота бесплодия – 34(42,5%), которая представлена первичным бесплодием в 19(23,2%) наблюдениях и вторичных бесплодием в 15 (18,75%) наблюдений, что в совокупности с прочими факторами бесплодия может быть связано с наличием миомы матки больших размеров, наличием множественной миомы матки, особенно, с субмукозным ее расположением. Наличие миомы матки, деформирующей полость (0-2 тип), может препятствовать имплантации плодного яйца и увеличивать частоту потерь беременности, что подтверждается преобладанием вторичного бесплодия (25%) в данной подгруппе пациенток над пациентками с миомой 3-7 типа (12,5%).

Таблица 7. Паритет и наличие репродуктивных проблем до проведения миомэктомии в группе II (проспективное наблюдение n=80).

	Группа IIA (n=26)		Группа IIB (n=26)		Группа IIC (n=28)		p (IIA-IIB)	p (IIA-IIC)	p (IIB-IIC)
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%			
Роды в анамнезе	18	69,2	15	57,7	14	50	0,3883	0,1477	0,5722
Самопроизвольные роды	14	53,8	13	50	11	39,2	0,7823	0,2838	0,4299
Кесарево сечение	4	15,4	2	7,7	3	10,7	0,3860	0,6130	0,7015
Самопроизвольный выкидыш	1	3,8	3	11,5	3	10,7	0,2979	0,3281	0,9237
Неразвивающаяся беременность	1	3,8	4	15,4	1	3,6	0,1564	0,9577	0,1407
Инструментальный и медикаментозный аборт по желанию	3	11,5	5	19,2	5	17,8	0,4431	0,5121	0,8973

Продолжение таблицы 7

Внематочная беременность	0		0		1	3,6	1,0000	0,8059	0,8059
Бесплодие (общее количество)	7	26,9	11	42,3	8	28,6	0,2430	0,8929	0,2924
Бесплодие I	5	19,2	5	19,2	7	25	1,0000	0,6104	0,6104
Бесплодие II	2	7,7	6	23,1	1	3,6	0,1219	0,5155	**0,0344**

Анализ репродуктивной функции у пациенток проспективной группы показал, что 47 из них (58,7%) смогли реализовать репродуктивную функцию до проведения миомэктомии. Беременность закончилась самопроизвольными родами у 38 (47,5%) больных, абдоминальными родами - у 9 (11,2%). Бесплодие обнаружено у 32,5% пациенток проспективной группы с миомой матки и представлено первичным бесплодием в 21,3%, вторичным в 11,2%, при этом достоверно чаще ($p<0,05$) вторичное бесплодие обнаружено у пациенток с субмукозной миомой матки (0-2 тип), чем с миомой 3-7 типа (23,1% и 3,6% соответственно). Общее количество репродуктивных потерь составляет 17,5%, при этом неразвивающаяся беременность (9,6%) чаще обнаружены у пациенток с миомой матки 0-2 типа.

Во время изучения основных жалоб, предъявляемых пациентками с миомой матки (табл.8), чаще всего выявлена меноррагия, которая составила 59 (73,8%) наблюдений в группе I и 35 (43,7%) - в группе II, при этом в 2 раза чаще меноррагия отмечена у пациенток с 0-2 типом узлов: IA – 95% ($p<0,05$) и IIB – 53,8%. Межменструальные кровянистые выделения в 3 раза чаще выявлены у пациенток с субмукозной миомой матки. Болевой синдром (альгоменорея) отмечен у 33 (40,2%) пациенток I группы, и у 38 (46,3%) - II группы, нарушение функции соседних органов и наличие хронической тазовой боли у 13,7% и 8,8%. Быстрый рост миоматозных узлов за период наблюдения встретился у 42,5% и 31,3% пациенток.

Таблица 8. Наличие и характер жалоб у пациенток с миомой матки, поступивших на хирургическое лечение.

	IA(n=40)	IB(n=40)	p	IIA(n=26)	IIB(n=26)	IIC(n=28)	p
Обильное маточное кровотечение (меноррагия), абс.,(%)	38(95)	21(52,5)	**0,0245**	11(42,3)	14(53,8)	10(35,7)	0,3998
Альгоменорея, абс.,(%)	11(27,5)	22(55)	**0,0111**	13(50)	10(38,5)	15(53,6)	0,5141
Нарушение функции соседних органов, абс.,(%)	5(12,5)	6(15)	0,746	3(11,5)	2(7,7)	2(7,1)	0,8269
Межменструальные кровянистые выделения, абс.,(%)	4(10)	1(2,5)	0,164	2(7,7)	2(7,7)	1(3,6)	0,7682
Быстрый рост миоматозного узла, абс.,(%)	14(35)	20(50)	0,1737	9(34,6)	6(23,1)	10(35,7)	0,5474

Степень выраженности болевого синдрома во время менструации оценивалась нами с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) (табл.9). В обеих группах достоверно чаще ($p<0,05$) встречалась умеренная болезненность – 27 (33,75%), что соответствовало 5-6 баллам.

Таблица 9. Наличие и выраженность болевого синдрома у пациенток обеих групп с оценкой по ВАШ.

Баллы по ВАШ	Подгруппа IA (n=40)	Подгруппа IB (n=40)	p	Подгруппа IIA(n=26)	Подгруппа IIB(n=26)	Подгруппа IIC(n=28)	p
3-4 балла	0	2 (5%)	0,6149	2(7,7)	2(7,7)	1(3,6)	0,7682
5-6 баллов	9 (22,5%)	18 (45%)	**0,0314**	9(34,6)	7 (26,9 %)	11 (39,3 %)	0,6268
7-8 баллов	2 (5:%)	3 (7,5%)	0,645	2(7,7)	1 (3,8 %)	3 (10,7 %)	0,6317

Учитывая высокую частоту обильной менструальной кровопотери (меноррагии) среди пациенток обеих групп, особое внимание было уделено наличию анемии и степени ее выраженности. Данные представлены в таблице 10 и 11.

Таблица 10. Наличие и степень выраженности анемии у пациенток с миомой матки ретроспективной группы.

Степень выраженности анемии	Подгруппа IA (n=40)		Подгруппа IB (n=40)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Наличие анемии	24	60	12	30	**0,0235**
Анемия легкой степени (120-90 г/л)	20	50	9	22,5	**0,0196**
Анемия средней степени (89-70 г/л)	4	10	3	7,5	0,6931
Анемия тяжелой степени (менее 70 г/л)	0		0		

Таблица 11. Наличие и степень выраженности анемии у пациенток с миомой матки проспективной группы.

Степень выраженности анемии	Подгруппа IIA (n=26)		Подгруппа IIB (n=26)		Подгруппа IIC (n=28)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Наличие анемии	14	53,8	11	42,3	7	25	p_{2a-2c}=**0,0296**
Анемия легкой степени (120-90 г/л)	12	46,1	9	34,6	6	21,4	p_{2a-2c}=**0,0528**
Анемия средней степени (89-70 г/л)	2	7,7	2	7,7	1	3,6	0,7682
Анемия тяжелой степени (менее 70 г/л)	0		0		0		

Т.о., 68 (42,5%) пациенток с миомой матки, поступивших на оперативное лечение, имели анемию различной степени тяжести. Достоверно в 2 раза чаще ($p<0,05$) анемия отмечена в подгруппе IA с узлами 0-2 типа – 60% (IIA узлы 3-7 типа – 30%) и в подгруппе IIA (узлы 0-2 типа) – 53,8% (IIC узлы 3-7 типа – 25%). У данных пациенток отмечены обильные менструальные кровотечения и, как следствие, у большинства из них обнаружена хроническая постгеморрагическая анемии легкой степени – 50%, 46,1%, 34,6%, несмотря на медикаментозную коррекцию препаратами железа. 17,6% пациенток с миомой матки имели анемию средней степени тяжести на этапе предоперационной подготовки.

Таким образом, тщательный анализ анамнестических данных пациенток с миомой матки, поступивших на оперативное лечение показал, что пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту, параметрическим данным, наличию и характеру экстрагенитальной патологии ($p>0,05$). Анализ репродуктивной функции и основных жалоб у пациенток с миомой матки показал, что наиболее часто бесплодие, меноррагия и хроническая постгеморрагическая анемия обнаружены у пациенток с миомой матки 0-2 типа по сравнению с миомой матки 3-7 типа.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ

3.1. Результаты хирургического лечения пациенток с миомой матки, репродуктивные исходы у пациенток ретроспективной группы.

Обильное маточное кровотечение (меноррагия), болевой синдром во время менструации (альгоменорея) и быстрый рост миоматозных узлов явились наиболее распространенными показаниями к проведению миомэктомии у пациенток обеих групп. Миомэктомия лапаротомным доступом выполнена 80 пациенткам ретроспективной группы (группа I): 40 – со вскрытием полости матки (подгруппа IA), 40 - без вскрытия полости матки (подгруппа IB). Интраоперационно всем пациенткам группы была проведена антибиотикопрофилактика.

В 36 (45%) наблюдениях миома матки была представлена одним миоматозным узлом, 44 (55%) больных имели множественную миому матки.

По данным таблицы 12, в подгруппе IA достоверно чаще ($p<0,05$) миоматозные узлы имели гибридный тип расположения – 16 (40%) наблюдений, а также локализацию тип 2 – 12 (30%) наблюдений ($p<0,05$), что могло явиться причиной вскрытия полости матки среди пациенток данной подгруппы. Кроме того, только в данной подгруппе пациенток обнаружены узлы 1 типа (10%), которые являлись причиной вскрытия полости матки в 100% наблюдений. В подгруппе IB достоверно чаще ($p<0,05$) обнаружены узлы 4,5 и 6 типа – 20 (50%), 19 (47,5%) и 11 (27,5%) наблюдений соответственно. В 45% миома была представлена одним узлом, а в 55% - множественной.

Таблица 12. Типы миоматозных узлов по классификации FIGO у пациенток ретроспективной группы, поступивших на оперативное лечение (n=80).

Тип узла	Подгруппа IA (n=40)		Подгруппа IB (n=40)		Статистическая значимость различий (p)
	Абс.	%	Абс.	%	
Тип 0	0		0		1,0000
Тип 1	4	10	0		0,3402
Тип 2	12	30	0		**0,0128**
Тип 3	10	25	10	25	1,0000
Тип 4	7	17,5	20	50	**0,0016**
Тип 5	10	25	19	47,5	**0,0344**
Тип 6	4	10	11	27,5	**0,0430**
Тип 7	6	15	6	15	1,0000
Гибридный тип 2-5	16	40	7	17,5	**0,0244**
Одиночная миома	19	47,5	17	42,5	0,6539
Множественная миома	21	52,5	23	57,5	0,6539

В подгруппе IA средний размер миоматозного узла составил 7 см, минимальный диаметр – 4 см, максимальный – 20 см. В подгруппе IB средний размер узла – 8 см, при этом минимальный – 4 см, максимальный -16 см.

По данным таблицы 13, 73 (91,3%) пациентки, поступившие на оперативное лечение, имели миому матки больших размеров, 7 (8,8%) – гигантских размеров. Статистически значимых различий между подгруппами не обнаружено ($p>0,05$).

Таблица 13. Размеры матки с миоматозными узлами у пациенток ретроспективной группы перед оперативным лечением.

Размеры матки в неделях беременности	Подгруппа IA (n=40)		Подгруппа IB (n=40)	
	Абс.	%	Абс.	%
12	8	20	6	15
14	11	27,5	7	17,5
16	9	22,5	16	40
18	8	20	8	20
20	3	7,5	2	5
22	0		1	2,5
24	1	2,5	0	

Локация миоматозных узлов относительно стенок матки не имела достоверных различий (p>0,05) в обеих подгруппах (представлена в таблице 14). Чаще всего миоматозные узлы располагались по передней стенке матки (72,5% и 62,5%), задней стенке (42,5% и 32,5%) и в области дна матки (32,5% и 45%) соответственно.

Таблица 14. Локализация миоматозных узлов у пациенток ретроспективной группы перед оперативным лечением.

Расположение миоматозных узлов	Подгруппа IA (n=40)		Подгруппа IB (n=40)		Статистическая значимость различий (p)
	Абс.	%	Абс.	%	
Передняя стенка	29	72,5	25	62,5	0,3399
Задняя стенка	17	42,5	13	32,5	0,3559
Дно матки	13	32,5	18	45	0,2508
Перешеек	6	15	7	17,5	0,7625
Интралигаментарно	2	5	1	2,5	0,5571

Дренирование полости малого таза потребовалось 9 (11,2%) больным I группы (4 – подгруппы IA (0-2 тип узлов), 5 – подгруппы IB (3-7 тип узлов)) в связи с большими и гигантскими размерами доминантного миоматозного узла, наличием множественной миомы матки, повышенной кровоточивостью. Средний объем кровопотери в группе I составил – 150 мл, при этом максимальный объем – 350 мл был отмечен в подгруппе IA.

Всем пациенткам I группы (n=80) произведена оценка гистологического варианта опухоли (миоматозных узлов). В 41 (51,3%) наблюдении миома матки представлена лейомиомой, у 33 (41,2%) пациенток она имела структуру лейомиомы с отеком и у 6 (7,5%) – лейомиомы с некрозом (табл. 15).

Таблица 15. Гистологический тип удаленных миоматозных узлов

Гистологический тип опухоли	Подгруппа IA (n=40)		Подгруппа IB (n=40)		Статистическая значимость различий (p)
	Абс.	%	Абс.	%	
Лейомиома	19	47,5	22	55	0,5030
Лейомиома с отеком	19	47,5	14	35	0,2558
Лейомиома с некрозом	2	5	4	10	0,3964

Статистически значимых различий между группами не обнаружено (p>0,05).

При опросе пациенток в отсроченном периоде после миомэктомии (2-5 лет) 72 (90%) из них отмечали положительную динамику, отсутствие жалоб, предъявляемых до операции, нормализацию уровня гемоглобина. У 8 (10%) пациенток группы I отмечалось сохранение жалоб на болезненные менструации, оцениваемые в 3-4 балла по ВАШ, что было связано с наличием сопутствующего аденомиоза.

По результатам анализа репродуктивных исходов у пациенток ретроспективной группы 53 (66,2%) из них смогли реализовать репродуктивную функцию после миомэктомии. Данные представлены в таблице 16.

Таблица 16. Репродуктивные исходы у пациенток ретроспективной группы после миомэктомии.

Репродуктивные исходы	Подгруппа IA (n=40)		Подгруппа IB (n=40)		Статистическая значимость различий (p)
	Абс.	%	Абс.	%	
Наступление беременности	24 (3 с помощью ЭКО)	60	30 (4 с помощью ЭКО)	75	0,1508
Самопроизвольные роды	7	17,5	14	35	**0,0734**
Кесарево сечение	16	40	16	40	1,0000
Самопроизвольный выкидыш	1	2,5	0		0,7953
Неразвивающаяся беременность	0		0		1,0000
Внематочная беременность	0		0		1,0000
Отсутствие беременности	16	40	10	25	0,1508

В 47 (58,7%) случаях беременность наступила самопроизвольно, 7 (8,7%) пациенткам обеих подгрупп понадобилось использование вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО). В обеих подгруппах в качестве метода родоразрешения 32 (59,2%) беременным произведено кесарево сечение, в 21 (38,8%) наблюдении роды закончились естественным путем. Достоверно чаще ($p<0,05$) самопроизвольные роды после миомэктомии произошли у пациенток подгруппы IB, которым была произведена миомэктомия без вскрытия полости матки.

Пациентка группы IB (узлы 3-7 типа) после проведения миоэмэктомии смогла трижды реализовать репродуктивную функцию с помощью кесарева

сечения. Кроме того, в подгруппе IB у больной после успешной процедуры экстракорпорального оплодотворения беременность завершилась рождением здоровой двойни. В подгруппе IA (узлы 0-2 типа) 1 пациентка имела самопроизвольный выкидыш в сроке 6-7 недель после самостоятельно наступившей беременности. За период наблюдения у 5 (6,3%) пациенток ретроспективной группы отмечен «рецидив» миомы матки, все обнаруженные узлы имели размеры не более 4 см и не требовали повторного хирургического вмешательства.

3.2. Результаты хирургического лечения пациенток с миомой матки, репродуктивные исходы у пациенток проспективной группы.

Под нашим наблюдением находилось 80 пациенток проспективной группы, которым была выполнена миомэктомия лапаротомным доступом. Подгруппу IIA (n=26) и IIB (n=26) составили пациентки, которым миомэктомия была произведена со вскрытием полости матки, подгруппа IIC (n=28) – без вскрытия полости матки. Интраоперационно всем пациенткам группы была проведена антибиотикопрофилактика.

Всем пациенткам на этапе предоперационной подготовки произведено ультразвуковое исследование с целью оценки типа узла, его расположения относительно полости матки и брюшной полости, количества узлов в каждом конкретном случае. Данные анализа представлены в таблице 17.

Таблица 17. Распределение миомы матки по классификации FIGO у пациенток проспективной группы, поступивших на оперативное лечение.

Тип узла	Подгруппа IIA (n=26)		Подгруппа IIB (n=26)		Подгруппа IIC (n=28)		p (IIA-IIB)	p (IIA-IIC)	p (IIB-IIC)
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%			
Тип 0	0		0		0		1,0000	1,0000	1,0000
Тип 1	7	26,9	8	30,7	0		0,7606	0,1091	0,0712
Тип 2	17	65,4	16	61,5	2	7,1	0,7744	**0,0000**	**0,0000**
Тип 3	11	42,3	15	57,7	11	39,2	0,2669	1,0000	0,2669
Тип 4	6	23,1	5	19,2	16	57,1	0,7353	**0,0037**	**0,0012**
Тип 5	3	11,5	2	7,7	10	35,7	0,6394	**0,0223**	**0,0067**
Тип 6	6	23,1	6	23,1	11	39,2	1,0000	0,1554	0,1554
Тип 7	3	11,5	5	19,2	9	32,1	0,5616	0,0972	0,2551
Гибридный тип 2-5	8	30,7	11	42,3	7	25	0,3883	0,7606	0,2430
Одиночная миома	9	34,6	8	34,6	8	28,6	0,7686	0,7686	1,0000
Множественная миома	17	65,4	18		20	71,4	0,7686	0,3590	0,5331

По данным таблицы 17, в подгруппах IIA и IIB (узлы 0-2 типа) достоверных различий по расположению миоматозных узлов относительно стенок матки не обнаружено ($p>0,05$), только в данных подгруппах обнаружен 1 тип узла у 15 (28,8%), а также достоверно чаще 2 тип узла – 33 (63,5%) ($p<0,05$). В подгруппе IIC достоверно чаще ($p<0,05$) обнаружены узлы 4 типа – 16 (57,1%) и 5 типа – 10 (35,7%). У 25 (31,2%) пациенток группы II миома матки была представлена одиночным узлом, а в 55 (68,8%) наблюдениях - множественной. Кроме того, выявлена сильная отрицательная корреляционная зависимость между типом узла и вероятностью вскрытия полости матки во время миомэктомии, так энуклеация

узлов 1 типа в 100% случаев приводила к вскрытию полости матки, а узлов 2 типа – 94,7% (**R=-0,756, p<0,001).**

В подгруппе IIA средний диаметр миоматозного узла составил 7 см, минимальный – 3 см, максимальный – 14 см. В подгруппе IIB средний размер узла – 6,5 см, минимальный – 3 см, максимальный -12 см. В подгруппе IIC средний размер миоматозного узла – 8 см, минимальный - 4 см, максимальный – 15 см.

В таблице 18 отражены размеры матки с миоматозными узлами. Наиболее часто во всех трех подгруппах IIA (84,6%), IIB (76,9%), IIC (82,1%) встречалась миома матки больших размеров, у 15 (18,8%) – гигантских размеров (15,4%, 23,1%, 17,9% соответсвенно).

Таблица 18. Размеры матки (с миоматозными узлами) у пациенток проспективной группы перед оперативным лечением.

Размеры матки в неделях беременности	Подгруппа IIA (n=26)		Подгруппа IIB (n=26)		Подгруппа IIC (n=28)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
12	0		0		0	
14	2	7,7	3	11,5	0	
16	13	50	9	34,6	11	39,3
18	7	26,9	8	30,8	12	42,8
20	2	7,7	2	7,7	4	14,3
22	1	3,8	3	11,5	0	
24	1	3,8	1	3,8	1	3,6

Статистически значимых различий между подгруппами не обнаружено (p>0,05).

Анализ локации миоматозных узлов относительно стенок матки статистически значимых различий не выявил (p>0,05). Наиболее часто миома

матки обнаружена по передней (61,5%, 46,1%, 53,6%) и задней (46,1%, 53,8%, 46,4%) стенкам матки (табл. 19).

Таблица 19. Локализация миоматозных узлов у пациенток проспективной группы.

Расположение миоматозных узлов	Подгруппа IIA (n=26)		Подгруппа IIB (n=26)		Подгруппа IIC (n=28)		p (IIA-IIB)	p (IIA-IIC)	p (IIB-IIC)
	Абс.	%	Абс.						
Передняя стенка	16	61,5	12	46,1	15	53,6	0,2655	0,1680	0,5873
Задняя стенка	12	46,1	14	53,8	13	46,4	0,5805	0,7784	0,5873
Дно матки	7	26,9	9	34,6	5	17,8	0,5492	0,6753	0,1618
Перешеек	3	11,5	4	15,4	1	3,6	0,6858	0,7642	0,1407

Средний объем кровопотери во время миомэктомии у пациенток проспективной группы составил – 180 мл, в подгруппе IIA – 150 мл (миома 0-2 типа), в подгруппе IIB (0-2 тип) – 200 мл, в подгруппе IIC (3-7 тип) – 150 мл. С целью оттока содержимого полости матки двухпросветная силиконовая трубка в полость матки была установлена 6 (11,5%) пациенткам после миомэктомии узлов 0-2 типа (подгруппы IIA и IIB): 4 (7,7%) и 2 (3,8%) соответственно). 13 (16,2%) пациенткам после миомэктомии понадобилось дренирование полости малого таза в связи с наличием множественной миомы больших размеров и повышенной кровоточивостью сосудов: в IIA подгруппе (0-2 тип узлов) – 5 (6,2%), IIB (0-2 тип) – 6 (7,5%), IIC (3-7 тип) – 2 (2,5%).

В случае вскрытия полости матки во время энуклеации миоматозных узлов 0-2 типа произведен забор материала полости матки на определение состава микроорганизмов, колонизирующих полость матки. Во всех наблюдениях роста патогенной микрофлоры обнаружено не было.

Гистологическое исследование удаленных миоматозных узлов представлено в таблице 20. Во всех подгруппах лейомиома матки встречалась наиболее часто –

54 (67,5%) наблюдений, лейомиома с отеком – 16 (20%), лейомиома с некрозом – 10 (12,5%) (табл.20)

Таблица 20. Гистологическая характеристика миоматозных узлов у пациенток проспективной группы

Гистологическая характеристика опухоли	Подгруппа IIA (n=26)		Подгруппа IIB (n=26)		Подгруппа IIC (n=28)		p (IIA-IIB)	p (IIA-IIC)	p (IIB-IIC)
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%			
Лейомиома	17	65,4	19	73,1	18	64,3	0,5492	0,9330	0,4870
Лейомиома с отеком	3	11,5	5	19,2	8	28,6	0,4431	0,1138	0,4210
Лейомиома с некрозом	6	23,1	2	7,7	2	7,1	0,1219	0,1026	0,9390

Статистически значимых различий между подгруппами не обнаружено (p>0,05).

В результате дальнейшего наблюдения пациенток II группы у 5 (6,2%) из них самопроизвольно наступила беременность, у 3 (3,7%) беременность является прогрессирующей, протекает без осложнений. У 1 (1,2%) больной беременность наступила через 1,5 месяца после оперативного лечения, в связи с чем по собственному желанию пациентки был выполнен медикаментозный аборт. 1 (1,2%) пациентка подгруппы IIA после миомэктомии со вскрытием полости матки успешно родоразрешена абдоминальным путем в сроке 38 недель в плановом порядке, во время операции кесарева сечения. Зона рубца после миомэктомии достоверно не определялась, миометрий был однородной толщины на всем протяжении, без истончений.

3.3. Результаты офисной гистероскопии после миомэктомии

В отсроченном периоде после миомэктомии 26 (32,5%) пациенткам ретроспективной группы, не реализовавшим репродуктивную функцию после оперативного лечения, была проведена офисная гистероскопия с целью оценки состояния полости матки, диагностики внутриматочной патологии (в том числе, внутриматочных синехий) и лечения при необходимости.

Во время исследования нами была использована классификация AFS (1988г), где степень тяжести ВМС определялась в баллах: ВМС I стадии – 1-4 балла – наличие единичных, нежных синехий, занимающих менее трети полости матки; ВМС II стадии – 5-8 баллов – нежные и плотные синехии, занимающие более трети полости матки, могут сопровождаться наличием гипоменореи; ВМС III стадии – 9-12 баллов – плотные синехии, занимающие более 50% полости матки, часто сопровождаются аменореей.

Среди 16 пациенток IA подгруппы (узлы 0-2 типа) внутриматочные синехии обнаружены у 9 (56,3%), из них у 2 (22,2%) больных синехии были представлены очень плотными фиброзными сращениями, занимающими более 1/3 полости матки, что потребовало перехода на оперативную гистероскопию.

7 (77,8%) пациенток с внутриматочными синехиями имели единичные, более нежные сращения с вовлечением менее 1/3 полости матки. Такие синехии легко разрушались тубусом гистероскопа при осмотре или с помощью гидродиссекции, в 4 случаях потребовалось дополнительное использование гистероскопических инструментов (конхотома, ножниц) (рис. 18-22).

В подгруппе IB (узлы 3-7 типа) среди 10 пациенток, которым была проведена офисная гистероскопия, внутриматочные синехии обнаружены у 3 (30%), во всех наблюдениях сращения были нежными, единичными, поражали менее 1/3 полости матки и легко разрушались тубусом гистероскопа при осмотре. Кроме того, у 3 пациенток (11,5%) во время офисной гистероскопии были обнаружены полипы (полип эндометрия – у 2(7,7%), полип цервикального канала – 1 (3,8%)), очаговая

гиперплазия эндометрия железистого типа – у 2 (7,7%), при этом в 2 наблюдениях полип эндометрия сочетался с внутриматочными синехиями.

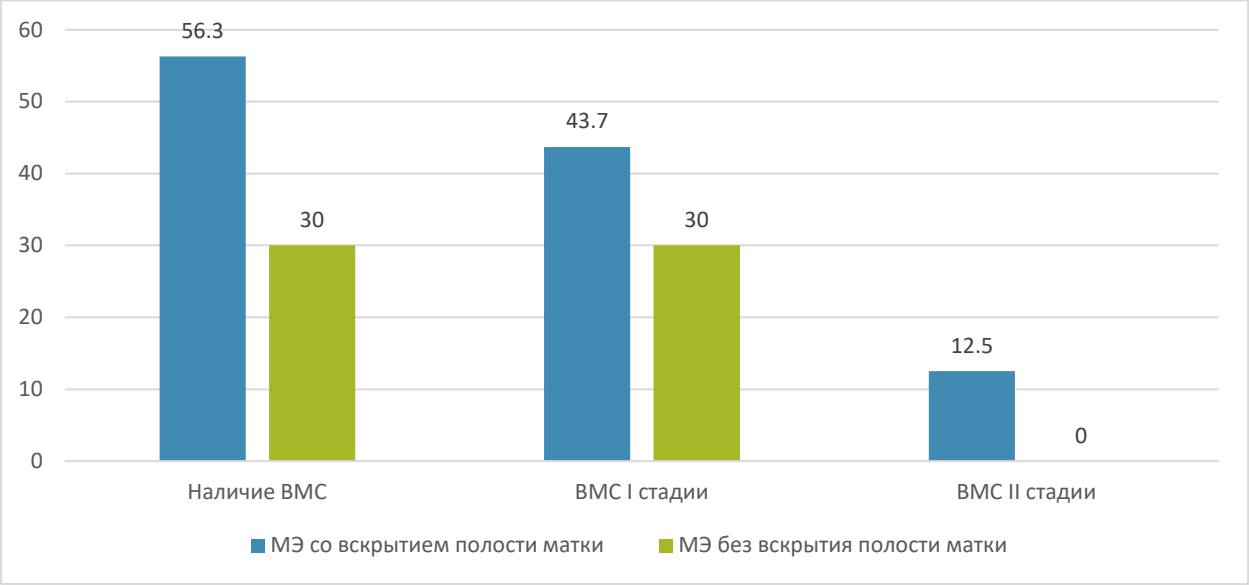
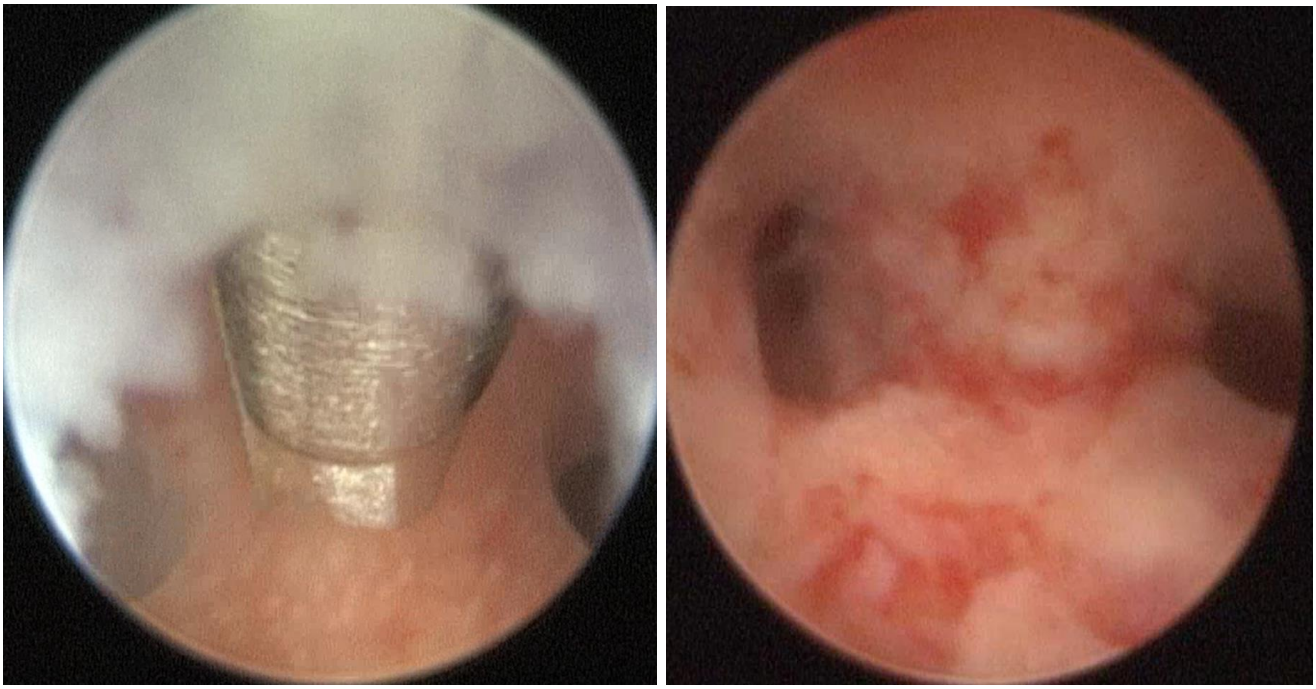


Рисунок 18. Частота обнаружения внутриматочных синехий у пациенток после миомэктомии (ретроспективное наблюдение).



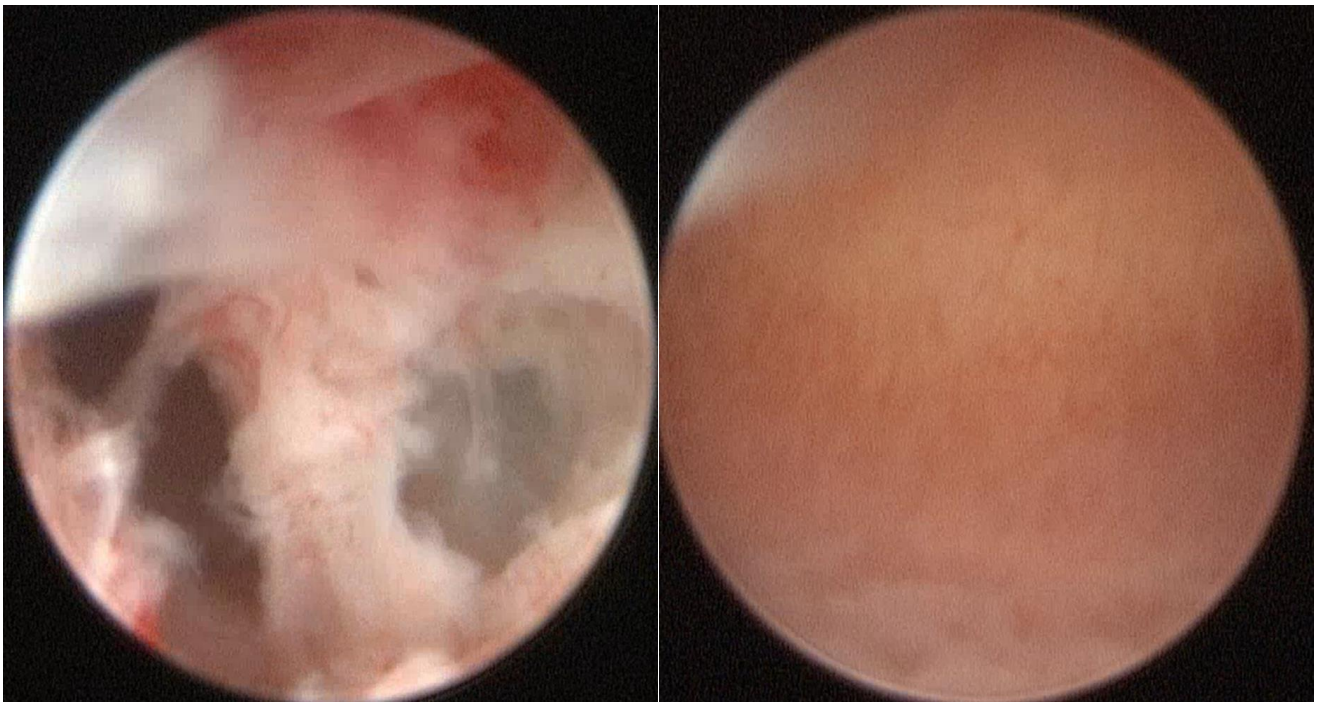


Рисунок 19-22. Этапы рассечения плотной фиброзной внутриматочной синехии с помощью гистероскопических ножниц во время офисной гистероскопии у пациентки ретроспективной группы после удаления миомы со вскрытием полости матки.

Т.о., одной из причин сохраняющегося бесплодия после миомэктомии могут быть внутриматочные синехии, которые в 2 раза чаще встречаются у пациенток после удаления узлов 0-2 типа.

Всем пациенткам проспективной группы (n=80) через 2 месяца после миомэктомии было проведено комплексное обследование – ультразвуковое исследование с оценкой состояния полости матки, наличием/отсутствием внутриматочной патологии, а также офисная гистероскопия с обследованием полости матки, области устьев маточных труб и устранением внутриматочной патологии при необходимости.

При проведении офисной гистероскопии через 2 месяца после миомэктомии у 10 (18,5%) пациенток проспективной группы (подгруппа IIB и IIC) были обнаружены внутриматочные синехии, во всех наблюдениях ВМС были представлены единичными, нежными сращениями, легко разрушающиеся тубусом гистероскопа или с помощью гидродиссекции во время осмотра, такие сращения были отнесены к I стадии по классификации AFS. В 2 наблюдениях

внутриматочные синехии занимали область устьев маточных труб и были бережно разделены с помощью гистероскопических ножниц, область маточных труб освобождена и доступна к осмотру. Распределение ВМС по подгруппам представлено на рисунке 23.

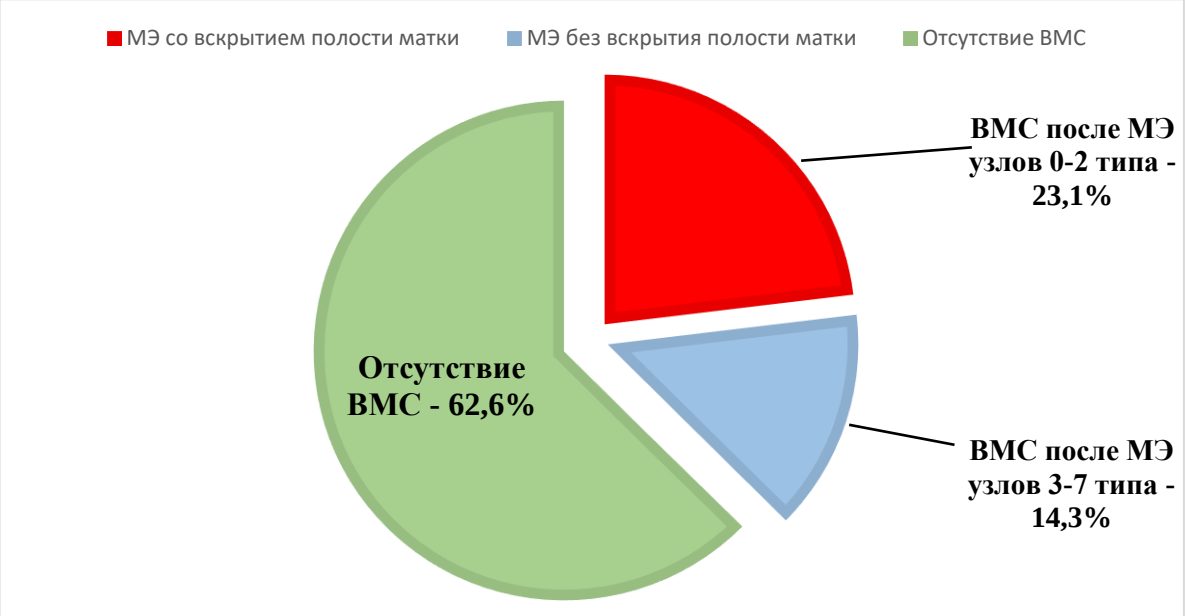
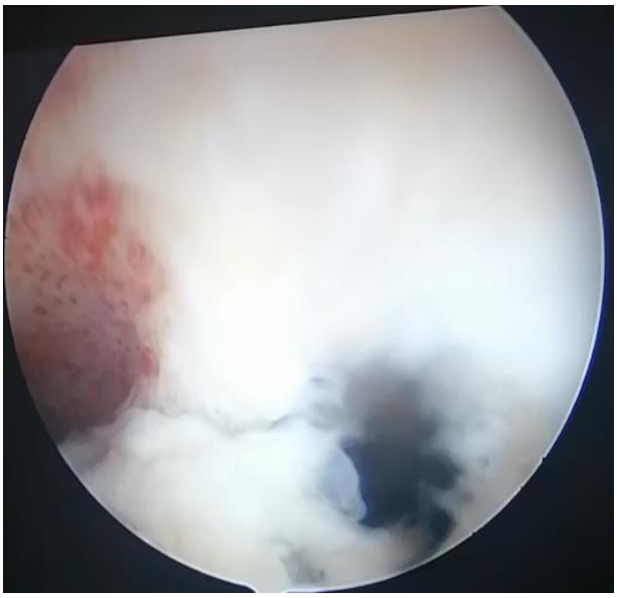


Рисунок 23. Частота обнаружения внутриматочных синехий во время офисной гистероскопии через 2 месяца после миомэктомии у пациенток проспективной группы.

Среди пациенток подгруппы IIB (миомэктомия со вскрытием полости матки) при проведении офисной гистероскопии у 6 (23,1%) выявлены ВМС, сращения были рыхлыми и единичными, разделены с помощью гидродиссекции или тубусом гистероскопа во время осмотра полости матки и не требовали использования дополнительных гистероскопических инструментов для их разделения. В подгруппе IIC (миомэктомия без вскрытия полости матки) в 4 наблюдениях (14,3%) выявлены внутриматочные сращения, 2 (7,1%) из них имели расположение в области устьев маточных труб и для более бережного разделения дополнительно были использованы гистероскопические ножницы, в остальных случаях ВМС разделены при прохождении гистероскопа во время осмотра полости матки (рис.24, 25).



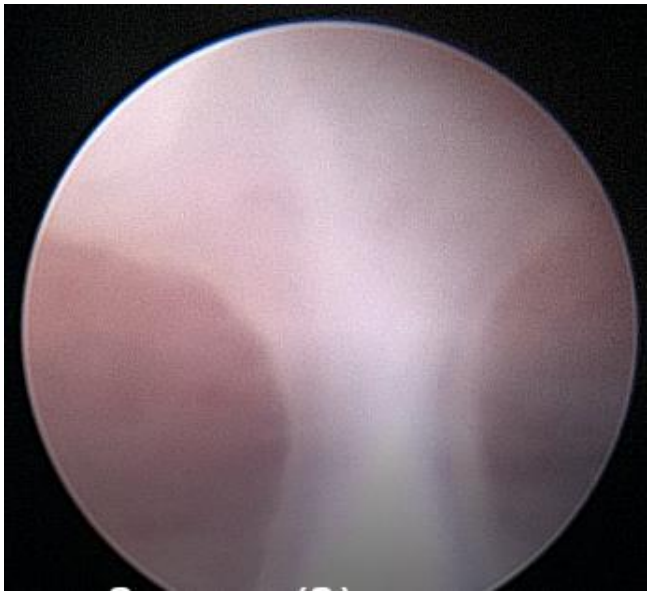


Рисунок 24, 25. Единичные рыхлые синехии у пациенток проспективной группы, обнаруженные во время офисной гистероскопии через 2 месяца после миомэктомии узлов 0-2 типа.

У 4 (5%) пациенток проспективной группы при проведении офисной гистероскопии через 2 месяца после миомэктомии был обнаружен полип эндометрия, что было также подтверждено с помощью ультразвукового исследования. У 2 (2,5%) пациенток полип эндометрия сочетался с ВМС (рис. 26, 27, 28), во всех наблюдениях полипы удалены с помощью гистероскопического конхотома или ножниц во время офисной гистероскопии. По данным гистологического заключения во всех наблюдениях полип эндометрия представлен фиброзно-железистой тканью. У 3 (3,7%) пациенток группы II во время офисной гистероскопии обнаружена очаговая гиперплазия эндометрия без атипии, что также было подтверждено результатом гистологического заключения.

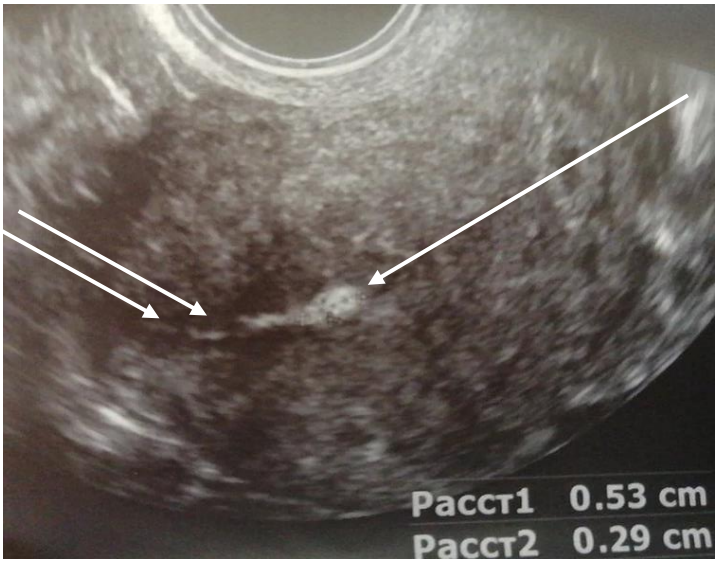


Рисунок 26. Сочетание полипа эндометрия с внутриматочными синехиями по данным УЗИ через 2 месяца после удаления миомы 0-2 типа.

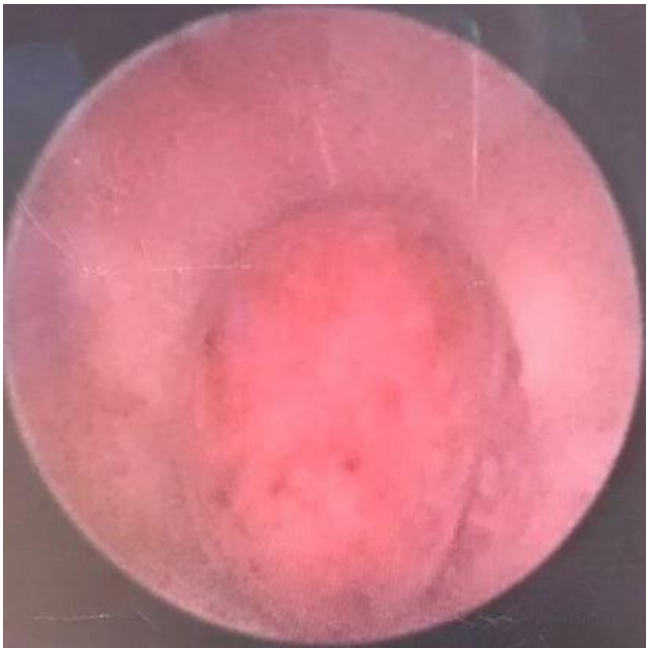


Рисунок 27. Полип эндометрия у пациентки проспективной группы во время проведения офисной гистероскопии через 2 месяца после миомэктомии.

Рисунок 28. Полип эндометрия больших размеров у пациентки проспективной группы, обнаруженный во время офисной гистероскопии после миомэктомии узлов 3-7 типов.

При согласии пациенток обеих групп во время гистероскопии взят биоптат эндометрия с помощью гистероскопического инструмента – конхотома. При наличии ВМС произведен забор участка эндометрия, располагавшегося в области внутриматочного сращения (рис. 29, 30). В результате гистологического исследования все полученные образцы соответствовали пролиферативной фазе менструального цикла.

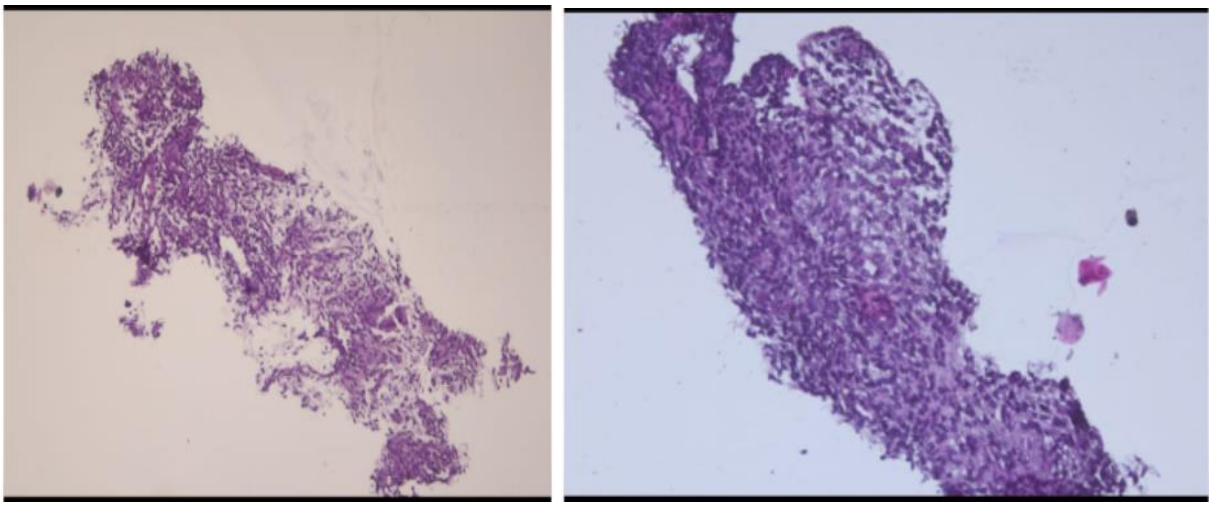


Рисунок 29, 30. Биоптат эндометрия пролиферативной фазы менструального цикла.

При наличии ВМС I степени (нежные, единичные сращения) биоптат в области сращения был представлен тонкой соединительной тканью с участками эндометрия с кистозными расширениями отдельных желез. У пациенток с ВМС II степени (плотные сращения) биоптат синехии был представлен участком фиброзной ткани (рис. 31, 32).

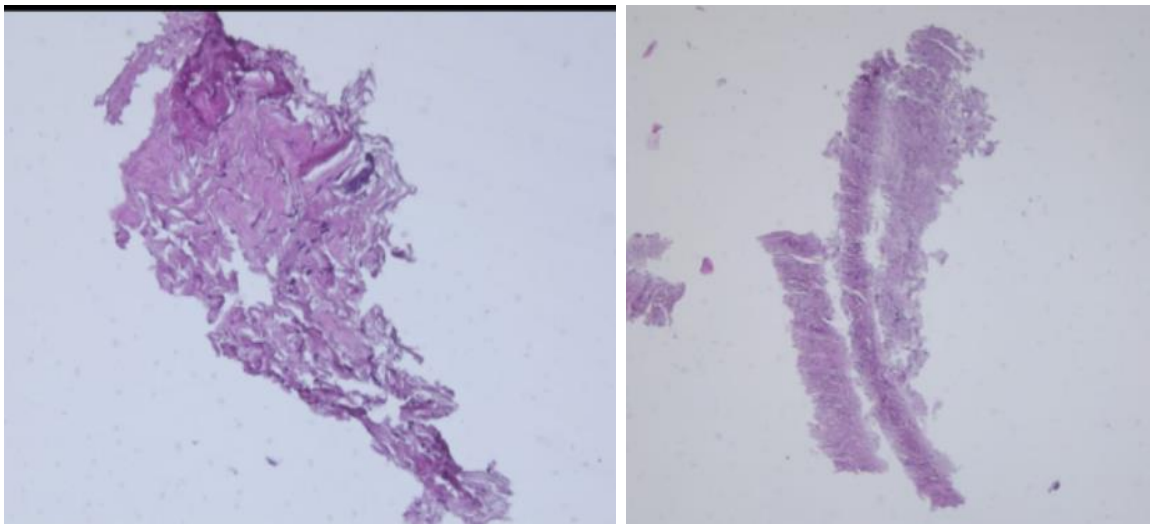


Рисунок 31, 32. Биоптат внутриматочной синехии, представленный плотной фиброзной тканью (ВМС II стадии).

3.4. Результаты применения бовгиалуронидазы азоксимера для профилактики внутриматочных синехий после миомэктомии

Основные причины формирования внутриматочных спаек – травматическое повреждение эндометрия и воспалительный процесс. В нашем исследовании в составе комплексной терапии после проведения миомэктомии был использован препарат, содержащий бовгиалуронидазу азоксимер. Конъюгированная гиалуронидаза пролонгированного действия в составе препарата в сочетании с комплексом противоспаечных средств оказывает мощное антиоксидантное, противовоспалительное действие и воздействует на измененную соединительную ткань, которой, как правило, представлены внутриматочные сращения.

В подгруппе IIA (n=26) пациенткам проспективной группы после миомэкмтомии узлов 0-2 типа, проведенной со вскрытием полости матки, в составе

комплексной послеоперационной терапии дополнительно был использован препарат бовгиалуронидазы азоксимера по схеме. В качестве сравнения использована подгруппа IIB (n=26) (узлы 0-2 типа), миомэктомия которым так же была произведена со вскрытием полости матки, однако, ведение послеоперационного периода осуществлялось по стандартной схеме. Пациентки обеих подгрупп были сопоставимы по прочим критериям.

Через 2 месяца после миомэктомии всем пациенткам обеих подгрупп (n=52) выполнена офисная гистероскопия. В подгруппе IIA среди пациенток, принимавших бовгиалуронидазу азоксимер, внутриматочные синехии выявлены лишь у 1 (3,8%) больной. Так же следует отметить, что в анамнезе данная пациентка имела дважды внутриматочное вмешательство в виде выскабливания полости матки по поводу гиперплазии эндометрия и удаления полипа эндометрия, в обоих случаях процесс имел доброкачественное течение и был представлен железистой тканью. В подгруппе IIB внутриматочные синехии были обнаружены у 6 (23,1%) пациенток, 5 из них имели внутриматочные манипуляции в анамнезе (рис.33). Все обнаруженные внутриматочные синехии имели рыхлую структуру и были легко разрушены тубусом гистероскопа или с помощью гидродиссекции во время офисной гистероскопии.

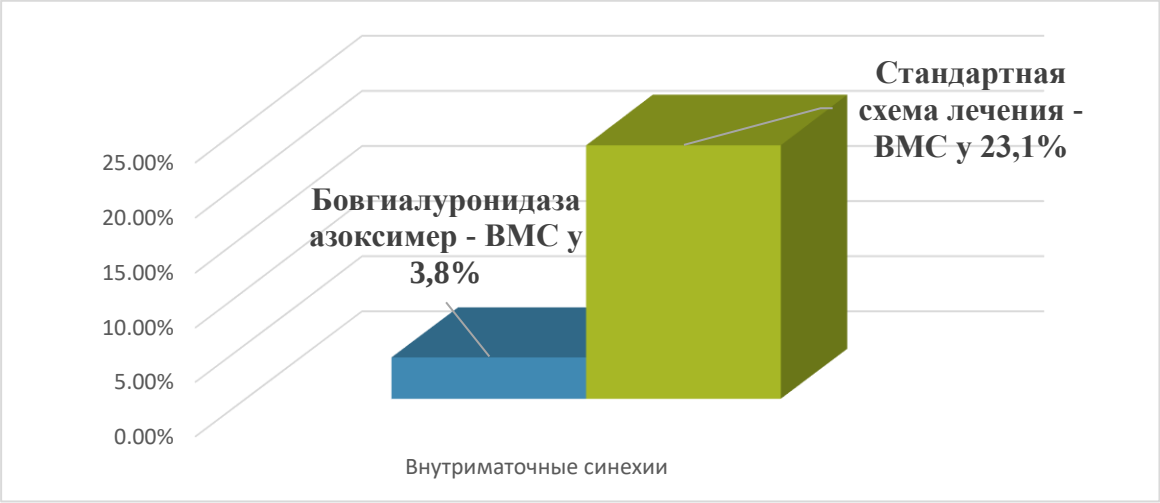


Рисунок 33 Наличие ВМС после проведения миомэктомии у пациенток подгруппы IIA (с применением бовгиалуронидазы азоксимера) и подгруппы IIB (со стандартной схемой лечения) через 2 месяца после миомэктомии узлов 0-2 типа.

Протеолитический фермент бовгиалуронидаза азоксимер показал свою эффективность в профилактике образования внутриматочных синехий в составе послеоперационной терапии после миомэктомии и помог достоверно снизить частоту образования ВМС с 23,1% до 3,8% (**p=0,03771**). Таким образом, бовгиалуронидаза азоксимер может быть рекомендован в качестве комплексной терапии после миомкэктомии субмукозных узлов, особенно, пациенткам репродуктивного возраста, планирующим беременность и относящимся к группе риска формирования ВМС.

3.5. Анализ факторов риска формирования внутриматочных синехий у пациенток после миомэктомии

Во время анализа анамнестических данных пациенток обеих групп с внутриматочными синехиями, обнаруженными во время проведения офисной гистероскопии, было отмечено, что внутриматочные вмешательства (кроме миомэктомии) различного характера имели 7 (58,3%) из 12 пациенток группы I и 8 (72,7%) из 11 пациенток группы II (табл. 21)

Таблица 21. Наличие и характер внутриматочных вмешательств (в анамнезе) у пациенток с внутриматочными синехиями после миомэктомии.

Внутриматочные манипуляции в анамнезе	Подгруппа IA (n=9)	Подгруппа IB (n=3)	Подгруппа IIA (n=1)	Подгруппа IIB (n=6)	Подгруппа IIC (n=4)
Наличие внутриматочных вмешательств	5 (55,5%)	2 (66,6%)	1 (100%)	5 (83,3%)	3 (75%)
Кесарево сечение	1 (11,1%)	0	0	0	1 (25%)
Инструментальный аборт	1 (11,1%)	2 (66,6%)	0	1 (16,7%)	2 (50%)

Продолжение таблицы 21

Выскабливание по поводу неполного выкидыша	2 (22,2%)	0	0	1 (16,7%)	1 (25%)
Выскабливание по поводу неразвивающейся беременности	2 (22,2%)	1 (33,3%)	0	2 (33,3%)	0
Выскабливание по поводу гиперплазии эндометрия	0	0	1 (100%)	1 (16,7%)	2 (50%)
Удаление полипа эндометрия	1 (11,1%)	0	1 (100%)	1 (16,7%)	0
1 вмешательство в анамнезе	3 (33,3%)	1 (33,3%)	0	4 (66,7%)	0
2 вмешательства в анамнезе	2 (22,2%)	1 (33,3%)	1 (100%)	1 (16,7%)	2 (50%)
3 вмешательства в анамнезе	0	0	0	0	1 (25%)

Анализируя данные ретроспективной группы, в подгруппе IA (узлы 0-2 типа) 55,5% пациенток с ВМС имели внутриматочные вмешательства в анамнезе. В 22,2% в равной степени в подгруппе ранее произведено выскабливание полости матки по поводу неполного самопроизвольного выкидыша и неразвивающейся беременности. 33,3% пациенток подгруппы имели 1 внутриматочную манипуляцию в анамнезе, при этом одна из пациенток, имеющая 2 вмешательства в анамнезе (неразвивающуюся беременность и кесарево сечение) имела ВМС II

стадии – грубые фиброзные синехии, требующие использования гистероскопических ножниц для их разделения. В подгруппе IB (узлы 3-7 типа) 66,6% пациенток с ВМС имели какое-либо внутриматочное вмешательство в анамнезе: в 66,6% - выскабливание полости матки по поводу инструментального аборта по желанию пациентки, 33,3% - выскабливание полости матки по поводу неразвивающейся беременности.

Во время анализа характера внутриматочных вмешательств у пациенток проспективной группы, обнаружено, что в подгруппе IIA (узлы 0-2 типа) у одной пациентки, получившей протеолитический фермент в качестве профилактики ВМС в послеоперационном периоде, были обнаружены нежные, единичные ВМС через 2 месяца после миомэктомии, при этом в анамнезе у больной – выскабливание по поводу гиперплазии эндометрия и удаление полипа эндометрия. В обоих случаях по данным гистологического заключения течение процесса – доброкачественное (железистой структуры). В подгруппе IIB (узлы 0-2 типа) 83,3% пациенток с ВМС имели внутриматочные манипуляции в анамнезе: прерывание неудачной беременности – 66,6%, выскабливание по поводу гиперплазии эндометрия – 16,6%, удаление полипа эндометрия – 16,6%, в 4 из 6 наблюдений – 1 внутриматочное вмешательство в анамнезе. В подгруппе IIC (узлы 3-7 типа) 75% пациенток с ВМС имели в анамнезе травматическое повреждение эндометрия вследствие различных манипуляций (2 пациентки из 4 имели два вмешательства, 1 – трижды): 75% по поводу прерывания беременности, 50% в связи с выскабливанием полости матки по поводу гиперплазии эндометрия. Статистический анализ факторов риска, влияющих на образование ВМС, представлен в таблице 22.

Таблица 22. Анализ факторов риска формирования внутриматочных синехий.

Фактор риска	**ОШ**	**ДИ 95%**	**p**
Выскабливание по поводу неполного самопроизвольного выкидыша	2,89	0,92 - 9,18	**0,056**
Выскабливание по поводу неразвивающейся беременности	3,53	1,08 – 11,5	**0,044**
Выскабливание по поводу гиперплазии эндометрия	3,91	1,05 – 14,63	**0,054**
Выскабливание по поводу аборта	3,471	1,47 – 9,39	**0,013**
Миомэктомия со вскрытием полости матки	3,58	0,89 – 14,39	**0,057**

Все вышеуказанные признаки достоверно влияют на образование внутриматочных синехий ($p<0,05$).

Таким образом, основным фактором риска образования внутриматочных синехий является травматическое повреждение эндометрия во время внутриматочных манипуляций: выскабливание полости матки по поводу неразвивающейся беременности (95% ДИ от 1,08 до 11,15), неполного самопроизвольного выкидыша (95% ДИ от 0,92 до 9,18), инструментального аборта (95% ДИ от 1,47 до 9,39), гиперплазии эндометрия (95% ДИ от 1,05 до 14,63), вскрытие полости матки во время миомэктомии (95% ДИ от 0,89 до 14,39). Кесарево сечение в меньше степени являлось травмирующим фактором для эндометрия и ранее было произведено только у 8,7% пациенток с внутриматочными синехиями. Офисная гистероскопия является методом выбора диагностики и лечения внутриматочной патологии, в т.ч. внутриматочных синехий, а выполнение ее через 2 месяца после миомэктомии пациенткам группы риска образования ВМС позволяет снизить частоту образования внутриматочных синехий.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Миома матки встречается с частотой от 50 до 70% у женщин репродуктивного возраста [163]. Даже интерстициальные миоматозные узлы, не деформирующие полость матки, но имеющие размеры более 5 см, могут значительно влиять на фертильность, при этом отрицательное влияние субмукозной миомы матки на зачатие и вынашивание беременности не вызывает сомнений.

В настоящее время предложены теории, объясняющие влияние миомы матки на фертильность: изменение анатомической целостности матки, функциональные изменения миометрия и эндометрия, эндокринные и паракринные молекулярные механизмы. Хотя данный вопрос и остается дискуссионным, большинство авторов указывают на наличие миомы матки у 52-56% пациенток с бесплодием [69, 150]. Актуальность данной проблемы послужила основанием для проведения нашего исследования.

Ряд авторов придерживается теории о наследственной предрасположенности к миоме матки [178]. В нашем исследовании 33,7% пациенток ретроспективной группы имели миому матки в семейном анамнезе среди родственников первой линии родства (мать, сестра), в проспективной группе – 26,2%.

Среди основных факторов риска образования миомы матки выделяют раннее менархе, ожирение, наличие экстрагенитальной патологии, в частности, сердечно-сосудистой, низкий паритет, наследственную предрасположенность [164].

По мнению большинства авторов, пациентки с более ранним началом менструации (до 11 лет) имеют в среднем более длительный менструальный период в жизни и, следовательно, более длительное воздействие эстрогенов на организм, что может быть причиной роста миомы матки [94, 178]. В нашем исследовании средний возраст менархе в обеих группах составил 12 лет. Минимальный и максимальный возраст менархе не отличался в обеих группах и составил 10 и 16 лет соответственно, при этом раннее начало менструации выявлено у 5,6% пациенток обеих групп.

Влияние ожирения на развитие миомы матки остается дискуссионным вопросом, тем не менее, на основании более 24 исследований различных авторов, включающих около 20 тысяч наблюдений, было доказано прямое влияние на возникновение и распространенность миомы матки [104, 144, 158, 165]. К предполагаемых теориям взаимосвязи ожирения и возникновением миомы относятся: изменение метаболизма половых гормонов, снижение продукции глобулина, связывающего половые гормоны, системное воспаление, при котором чрезмерное накопление жира связано с повышенной выработкой адипокинов и воспалительных цитокинов, которое приводит к повышенному уровню активных форм кислорода и их влиянию на гладкомышечных клетки [99]. В нашем исследовании 64,4% пациенток обеих групп имели ИМТ выше нормальных значений (более 25 кг/м^2).

По мнению ряда авторов, наличие экстрагенитальной патологии, чаще всего сердечно-сосудистой, является фактором риска развития миомы матки [107, 118, 164]. В исследовании, проведенном Y. C. Haan с соавторами (2018) до 66,7% женщин с миомой матки имели гипертоническую болезнь [107]. S. K. Laughlin-Tommaso с соавторами (2019) предположили, что, хотя у женщин с миомой матки и определяется более высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний (до 52%), наличие миомы не влияет на клиническое течение данной группы заболеваний [118]. Тем не менее, по нашим данным только у 5,6% пациенток с миомой матки установлена гипертоническая болезнь, тогда как значительно чаще отмечено наличие варикозной болезни нижних конечностей – 25%.

Анализ гинекологической патологии показал, что наиболее часто было обнаружено сочетание миомы матки с эндометриозом тела матки – 31,9%, что сопоставимо с международными данными – до 40% [92, 120]. Кроме того, 10% пациенток уже имели оперативные вмешательства на яичниках в анамнезе по поводу доброкачественных образований яичника (эндометриома, цистаденома, тератома).

Анализ репродуктивных проблем пациенток с миомой матки показал, что только 37,5% больных ретроспективной группы и 58,7% проспективной группы

имели роды в анамнезе, при этом практически каждая пятая пациентка обеих групп имела потери беременности в анамнезе (самопроизвольный выкидыш, инструментальный и медикаментозный аборт, неразвивающаяся и внематочная беременность). Наибольшее число репродуктивных потерь отмечено среди пациенток обеих групп с субмукозной миомой матки, деформирующей полость – 35% и 26,9% пациенток имели самопроизвольный выкидыш и неразвивающуюся беременность в анамнезе соответственно. Общая частота бесплодия у пациенток ретроспективной группы составила 45% (узлы 0-2 типа) и 40% (узлы 3-7 типа), при этом в два раза чаще (25%) вторичное бесплодие отмечено у пациенток с миомой 0-2 типа, чем 3-7 типа – 12,5%. Среди пациенток проспективной группы с миомой матки, поступивших на оперативное лечение, общая частота бесплодия составила – 32,5%, при этом в полтора раза чаще бесплодие отмечено у больных с миомой 0-2 типа (подгруппа IIB), а частота вторичного бесплодия в данной подгруппе была достоверно ($p<0,05$) выше (23,1%), чем у пациенток с миомой 3-7 типа (3,6%). У пациенток проспективной группы с миомой 3-7 типа частота бесплодия составила 28,6%, при этом, частота первичного бесплодия почти в 7 раз выше вторичного и составила 25%. Наши данные подтверждаются международной статистикой, где до 24% женщин с миомой матки имеют первичное бесплодие и до 56% - вторичное, а до 2-3% имеют миому матки как единственную причину бесплодия [28, 69, 88, 100, 177]. Кроме того, по мнению ряда авторов именно субмукозная локализация миоматозных узлов является фактором риска прерывания беременности [6, 73, 130, 159, 184]. К возможным механизмам влияния миомы матки на имплантацию относят повышенную сократимость матки, нарушение цитокинового профиля, аномальную васкуляризацию и хронический воспалительный процесс [170].

Проявление клинических симптомов миомы матки крайне разнообразно, так у одних женщин она может не проявляться совсем, тогда как у других – выраженной дисменореей и меноррагией [163]. Основными симптомами миомы матки являются меноррагии – обильные менструальные кровотечения, приводящие к анемизации, болезненные менструации, диспареуния и нарушение работы смежных органов, а именно мочевого пузыря и кишечника [177]. При обращении

пациенток с миомой матки на оперативное лечение, анализ жалоб показал, что наиболее частой проблемой были обильные менструальные кровотечения (меноррагии) – 58,7%, при этом чаще меноррагии отмечены у пациенток с миомой 0-2 типа - до 95%, чем у пациенток с миомой 3-7 типа – до 52,5%. Дисменорея (альгоменорея) также являлась распространенным симптомом у пациенток с миомой матки и составила 44,6%, быстрый рост миоматозных узлов обнаружен у 36,9% пациенток.

Учитывая высокую частоту обильной менструальной кровопотери среди пациенток обеих групп, нами была проанализирована степень анемизации пациенток на момент поступления в стационар для оперативного лечения. Так, 42,5% больных с миомой матки имели анемию различной степени тяжести, при этом в 2 раза чаще анемия отмечена у пациенток с узлами 0-2 типа – 53,3%, чем с миомой 3-7 типа – 27,9%.

В настоящее время выделяют хирургическое и медикаментозное лечение миомы матки. Зачастую правильно подобранная схема лечения ведет к уменьшению симптомов, размеров миоматозного узла и реализации репродуктивной функции. Необходимо тщательно выбирать показания и доступ хирургического лечения миомы матки, так как оперативное вмешательство вызывает рубцевание стенки матки и от состоятельности швов на матке могут зависеть исходы будущих беременностей. Тем не менее, по мнению большинства авторов, именно хирургический метод должен являться предпочтительным у пациенток с миомой матки больших размеров, особенно, в сочетании с бесплодием [82, 87, 100]. В нашем исследовании все больные с миомой матки были оперированы лапаротомным доступом. Данный метод хирургического лечения выбран в связи с наличием множественной миомы матки у 55% пациенток ретроспективной группы и 68,7% проспективной группы с общими размерами матки от 14 до 24 недель, а также наличием одиночной миомы матки в 45% и 31,3% у пациенток обеих групп с размерами доминантного миоматозного узла от 8 до 20 см.

Анализ данных о локализации миоматозных узлов у пациенток ретроспективной группы, оперированных по поводу миомы матки, показал, что достоверно чаще ($p<0,05$) миоматозные узлы имели гибридный тип расположения (40%) и 2 тип (30%) пациенток с миомой матки, которым было произведено вскрытие полости матки во время миомэктомии. У пациенток проспективной группы, оперированных со вскрытием полости матки, также достоверно чаще ($p<0,05$) были обнаружены узлы 2 типа (65,4%, 61,5%). Кроме того, выявлена сильная отрицательная корреляционная зависимость между типом узла и вероятностью вскрытия полости матки во время миомэктомии, так энуклеация узлов 1 типа в 100% случаев приводила к вскрытию полости матки, а узлов 2 типа – 94,7% (**$R=-0,756$, $p<0,001$).**

Патоморфологический анализ удаленных узлов в нашем исследовании показал, что значительно чаще у пациенток ретроспективной группы была обнаружена лейомиома – 51,3%, а также лейомиома с отеком – 41,3%, лейомиома с некрозом составила 7,5%, злокачественных образований обнаружено не было. Аналогичные данные приведены и у пациенток проспективной группы, где чаще всего по данным гистологического исследования выявлена лейомиома – 67,5% и в меньшей степени лейомиома с отеком – 20%, лейомиома с некрозом – 12,5%.

С целью оценки реализации репродуктивных планов у пациенток после миомэктомии, а также оценки частоты рецидивов миомы нами был проведен ретроспективный анализ 80 больных (группа I), 40 из которых была выполнена миомэктомия со вскрытием полости матки (подгруппа IA), 40 – без вскрытия полости матки (подгруппа IB). Анализ показал, что 90% пациенток группы имели положительную динамику относительно симптомов, которые беспокоили их ранее. В 10% сохранялись жалобы на болезненную менструацию с оценкой по ВАШ 3-4 балла (умеренная болезненность), что было связано с наличием аденомиоза у данных больных.

По данным международных исследований, после миомэктомии у 52,2% женщин наступила беременность, при этом шансы на беременность были в 1,19 раз выше у пациенток без сопутствующего бесплодия [113]. По данным нашего

исследования положительные результаты отмечены у 66,2% пациенток ретроспективной группы, которые смогли реализовать репродуктивную функцию после проведенной миомэктомии (60% после МЭ узлов 0-2 типа, 75% - узлов 3-7 типа). При этом 15 (28,3%) из них ранее имели первичное бесплодие и 8 (15,1%) – вторичное. Экстракорпоральное оплодотворение потребовалось только 7 (13,2%) пациенткам ретроспективной группы. По данным крупнейших исследований частота успешных вагинальных родов у пациенток с рубцом на матке составляет от 60 до 77% [167]. По данным нашего исследования, в 2 раза чаще ($p<0,05$) самопроизвольные роды отмечены у пациенток после удаления узлов 3-7 типа - 35%, чем узлов 0-2 типа - 17,5%. Определяющими факторами для ведения родов через естественные родовые пути были: состоятельность шва/швов на матке, отсутствие истончений миометрия, ниш, деформаций рубца, наличие самопроизвольных родов в анамнезе у пациентки, биологическая готовность родовых путей, а также отсутствие прочих противопоказаний к ведению родов через естественные родовые пути. Частота кесарева сечения являлась одинаковой в обеих подгруппах и составила 40%, кроме того одна из пациенток (подгруппы IB – после МЭ узлов 3-7 типа) смогла трижды реализовать репродуктивную функцию после миомэктомии, все роды - путем кесарева сечения. Также 1 пациентка (подгруппы IA – после МЭ узлов 0-2 типа) имела самопроизвольный выкидыш в сроке 6-7 недель после самостоятельно наступившей беременности.

Кроме того, за период наблюдения после миомэктомии у 5 (6,25%) пациенток ретроспективной группы вновь обнаружена миома матки, тем не менее, все обнаруженные узлы имели размеры менее 4 см, и не требовали хирургического вмешательства.

Нам удалось оценить репродуктивные исходы пациенток проспективной группы. На данном этапе 3 пациентки группы имеют прогрессирующую беременность, наступившую самопроизвольно после миомэктомии, у 1 роды завершились абдоминальным путем в сроке 38 недель в плановом порядке.

Наиболее распространенными осложнениями во время миомэктомии являются кровотечение, гематома послеоперационного шва, инфекционные

осложнения. Об отсроченных осложнениях, таких как внутриматочные синехии, имеется недостаточно сведений. Существуют немногочисленные данные о частоте ВМС после миомэктомии, так, по данным O. Taskin с соавторами (2000) у 37,5% пациенток выявлены синехии после резекции одиночной миомы и у 45% - после удаления множественной миомы матки монополярным резектоскопом. В данном исследовании интервал между миомэктомией и последующей гистероскопией составил всего 30 дней, что, может быть связано с более высокой частотой обнаружения синехий, так как существуют сомнения, являются ли данные спайки образованными «de novo» или частью процесса заживления [169]. Ранее считалось, что общий риск возникновения ВМС после миомэктомии лапаротомным доступом является низким - 1,3% [151]. Однако, вопрос взаимосвязи вскрытия полости матки во время миомэктомии и возникновения синехий оставался неизученным. Кроме того, синехии иногда можно обнаружить с только помощью гистероскопии, но эта процедура не является рутинной и не проводится всем женщинам после миомэктомии [134].

По данным B. Boudova с соавторами (2021), только у 3,5% пациенток после миомэктомии лапаротомным и лапароскопическим доступом были обнаружены внутриматочные синехии, а взаимосвязь между вскрытием полости матки и образованием синехий не была достоверной, однако, в данном исследовании не учитывались прочие факторы риски – внутриматочные манипуляции, которые также могли повлиять на частоту образования ВМС [70]. Кроме того, существует теория, что не только травматический фактор может влиять на образование синехий, а также индивидуальная реакция на травму и окружающий травму некроз и фиброз [154]. Тем не менее в исследовании P. Capmas (2018), повреждение эндометрия во время миомэктомии являлось решающим фактором образования ВМС и составило 25,5% [72]. Несмотря на это, остается когорта пациентов, у которых внутриматочные спайки образуются независимо от травмы эндометрия или других вероятных факторов риска, а ультразвуковое исследование не всегда является точным для диагностики ВМС. Например, по данным A. El-Mazny с соавторами (2011), при систематическом проведении гистероскопии пациенткам,

планирующим ЭКО, обнаружено 4,1% внутриматочных спаек, тогда как с помощью УЗИ их не было обнаружено совсем [95]. Подобные данные приводит F. G. Oliveira с соавторами (2003), где у 11% пациенток с неудачными попытками ЭКО выявлены ВМС, но ни у одной из них спайки не заподозрены с помощью трансвагинального УЗИ [136].

До сих пор вопрос необходимости проведения офисной гистероскопии пациенткам с бесплодием остается дискуссионным. Так, по данным многочисленных авторов, частота бесплодия при наличии ВМС достигает 40 - 54%, при этом чаще всего спайки определяются в области маточных труб [34, 36]. По нашему мнению, для больных с повышенным риском образования синехий (внутриматочные манипуляции в анамнезе, удаление миомы с повреждением эндометрия, неоднократные потери беременности) гистероскопия является необходимой процедурой. Данное мнение находит отражение и в работах некоторых авторов, кроме того, проведение гистероскопии дает большую возможность эндоскопической оценки полости матки даже в амбулаторных условиях без проведения анестезии [70, 103].

Учитывая высокую частоту сохраняющейся инфертильности у пациенток ретроспективной группы, не сумевших реализовать репродуктивную функцию после миомэктомии (32,5%), нами была проведена офисная гистероскопия 26 пациенткам данной группы. Получены интересные данные, что ВМС после удаления узлов 0-2 типа (со вскрытием полости матки) были обнаружены в 2 раза чаще (56,3%), чем у пациенток после удаления узлов 3-7 типа (30%), при этом 16,6% синехий были представлены плотным фиброзным сращениями, занимающими среднюю треть полости матки, разделение таких синехий потребовало перехода на оперативную гистероскопию, после чего анатомическая целостность полости матки была полностью восстановлена, а устья маточных труб доступны к осмотру. 83,3% синехий у пациенток ретроспективной группы были разрушены тубусом гистероскопа или с помощью гидродиссекции при осмотре. В 19,2% у пациенток ретроспективной группы при проведении офисной гистероскопии была обнаружена сопутствующая внутриматочная патология –

11,5% - полипы полости матки и цервикального канала, 7,7% - очаговая гиперплазия эндометрия.

Пациенткам проспективной группы с целью выявления и снижения частоты формирования внутриматочных синехий после миомэктомии при более раннем их выявлении, когда сращения еще имеют рыхлую структуру и легко разрушаются, через 2 месяца после миомэктомии нами была выполнена офисная гистероскопия (n=80).

По мнению ряда авторов, именно интервал 2 месяца после проведения хирургической манипуляции является оптимальным для выполнения офисной гистероскопии [70, 128]. Данного мнения мы также придерживались в нашей работе. Результаты офисной гистероскопии через 2 месяца после миомэктомии: у 10 (18,5%) пациенток проспективной группы были выявлены ВМС. Во всех наблюдениях синехии были тонкими, рыхлыми, единичными и соответствовали стадии I по классификации AFS. Все сращения были разделены при осмотре тубусом гистероскопа или с помощью гидродиссекции, в случае, когда синехии располагались в области устьев маточных труб, дополнительно были использованы гистероскопические микроножницы для более бережного разрушения сращений и восстановления доступа к устьям. Достоверно чаще ВМС были обнаружены у пациенток после миомэктомии узлов 0-2 типа, выполненной со вскрытием полости матки (23,1%), чем после миомэктомии узлов 3-7 типа (14,3%). В 4 (5%) наблюдениях во время проведения офисной гистероскопии были обнаружены полипы эндометрия, все полипы были удалены с помощью гистероскопического конхотома, конверсия на стандартную гистероскопию с использованием наркоза не потребовалась ни в одном случае. Кроме того, у 2 пациенток полип эндометрия сочетался с ВМС.

Как известно, основной причиной ВМС является травматическое или воспалительное повреждение эндометрия, а именно базального слоя. Часто при проведении слепых манипуляций (например, кюретаж) происходит травматическое повреждение соприкасающихся поверхностей полости матки, что приводит к еще большему повреждению ее внутреннего слоя [70]. Впервые связь

между травмой и синехиями обнаружил Джозеф Ашерман. После неоднократно многочисленные авторы подтверждали эту теорию и выделяли среди основных причин гистероскопическую и лапаротомную миомэктомию, эмболизацию маточных артерий, выскабливание полости матки [85, 105, 153, 160, 183]. Как правило, на начальном этапе спайки представлены уплотненным фибрином и чаще всего процесс физиологического фибринолиза способствует ограничению этих спаек и их растворению. Однако, обширная травма ткани, а также многочисленные травматизации эндометрия могут нарушать процесс фибринолиза, что приводит к развитию постоянных фиброзных спаек [142].

Для изучения основных факторов, влияющих на формирование внутриматочных синехий, нами были проанализированы все возможные внутриматочные вмешательства, выполненные пациенткам с ВМС. Анализ показал, что 58,3% пациенток ретроспективной группы и 72,7% пациенток проспективной группы с внутриматочными синехиями имели внутриматочные манипуляции в анамнезе. Среди пациенток ретроспективной группы 33,3% имели 1 внутриматочную манипуляцию в анамнезе, 25% - 2 вмешательства, в группе проспективного наблюдения 36,4% - 1 манипуляцию, 36,4% - 2 манипуляции и 9,1% - три вмешательства. Наиболее часто пациентки обеих групп имели в анамнезе выскабливание полости матки по поводу «неудачной» беременности - 65,2% (неразвивающаяся беременность, неполный самопроизвольный выкидыш, инструментальный аборт), выскабливание полости матки по поводу гиперплазии эндометрия - 17,4%, полипэктомия -13% ($p<0,05$), при этом полученные нами данные были сопоставимы с международными, где именно «слепой» кюретаж во время состояний, связанных с беременностью, является первостепенной причиной развития ВМС. Также 36,4% пациенток проспективной группы имели выскабливание полости матки по поводу гиперплазии эндометрия. Кесарево сечение ранее было произведено у 8,7% пациенток обеих групп и в нашем исследовании не имело принципиального влияния на формирование внутриматочных синехий (не явилось фактором риска).

При оценке гистологических биоптатов эндометрия у пациенток с ВМС биоптаты были представлены тонкой соединительной тканью с участками эндометрия, в некоторых случаях – эндометрием с лимфоидной инфильтрацией стромы и отеком, все полученные критерии соответствовали картине пролиферативной фазы (все исследования выполнены в 1 фазу менструального цикла). Гистологическое исследование биоптатов синехий показало наличие плотной фиброзной ткани у пациенток с ВМС II стадии.

В последние годы в литературе уделяется значительное внимание послеоперационным спайкам, в частности перитонеальным, и значительно меньше внимания внутриполостным спайкам [11]. Бесспорно влияние спаечного процесса в малом тазу на наличие тазовых болей, непроходимости кишечника и потенциальное влияние на репродуктивную функцию. Хотя внутриматочные спайки часто и являются бессимптомными, они могут быть следствием и отсроченным осложнением многих гинекологических манипуляций и в значительной степени могут влиять на качество жизни и реализацию репродуктивных планов. В последнее время все больше внимания уделяется профилактике развития ВМС, и в данном аспекте есть опыт применения гормональной терапии, катетера Фоли, стволовых клеток, применение противоспаечных барьеров.

В нашем исследовании для профилактики ВМС был использован препарат бовгиалуронидаза азоксимер, который представляет собой конъюгат фермента гиалуронидазы и иммуномодулятора азоксимера бромида, который способствует разрушению патологической соединительной ткани и восстановлению мофофункционального слоя эндометрия. В российской практике существует некоторый опыт применения данного препарата. Так, по данным Л. В. Дубницкой и Т.А. Назаренко (2007) рецидив ВМС выявлен лишь у 4,5% пациенток, получавших препарат и у 40% - контрольной группы [16]. Существует опыт применения препарата в составе комплексной терапии после хирургического лечения эндометриоза, хронического эндометрита, лечения бесплодия [9, 14, 54].

В нашем исследовании пациентки проспективной группы после миомэктомии узлов 0-2 типа со вскрытием полости матки (n=26) получали препарат бовгиалуронидазу азоксимер в комплексе со стандартной послеоперационной терапией. Применение препарата осуществлялось по схеме: 3000 МЕ в виде внутримышечной инъекции 1 раз в 3 дня, начиная со 2 суток после операции, после препарат был назначен по 3000 МЕ в виде суппозиториев по схеме 1 раз в 3 дня курсом 10 суппозиториев. В качестве контрольной подгруппы 26 пациенток после миомэктомии узлов 0-2 типа, проведенной со вскрытием полости матки, получали стандартную послеоперационную терапию. С целью диагностики и лечения внутриматочной патологии всем пациенткам была произведена офисная гистероскопия через 2 месяца после операции. Обнаружено, что достоверно в 6 раз чаще ВМС имели пациентки контрольной подгруппы – 23,1%. Только 3,8% пациенток, получивших бовгиалуронидазу азоксимер в составе комплексной послеоперационной терапии, имели внутриматочные синехии (**p=0,03771**).

Таким образом, бесплодие – частый спутник у пациенток с миомой матки. При наличии репродуктивных проблем после миомэктомии в программу обследования целесообразно включать офисную гистероскопию для выявления и устранения внутриматочной патологии, в том числе внутриматочных синехий, как одну из возможных причин бесплодия. Программу реабилитации пациенток, оперированных по поводу субмукозной миомы матки, целесообразно дополнить применением противоспаечных мероприятий. Применение протеолитического фермента Бовгиалуронидазы азоксимера в программе послеоперационной реабилитации после миомэктомии оказывает выраженный противоспаечный эффект и позволяет снизить частоту формирования внутриматочных синехий в 6 раз.

ВЫВОДЫ

1. Показаниями для хирургического лечения у пациенток репродуктивного возраста с миомой матки (средний возраст - 35,2±3,9 лет) являются: меноррагии (73,8%), болевой симптом (41,2%), наличие опухоли больших (91,3%) и гигантских размеров (8,7%), быстрый рост миомы (42,5%), бесплодие (42,5%), при этом меноррагии, анемия и вторичное бесплодие достоверно чаще выявляются у пациенток с миомой матки 0 - 2, чем 3 - 7 типов (95% и 52,5%, 60% и 30% и 25% и 12,5% соответственно). Реализация репродуктивной функции после органосберегающих операций у пациенток с миомой матки 0 - 2 типов составила 60%, при наличии миомы 3 - 7 типов - 75%.
2. Проведение офисной гистероскопии в программе обследования инфертильных пациенток после миомэктомии выявило у 46,1% из них внутриматочные синехии (у 16,6% - синехии II стадии организации, представлены плотной, фиброзной тканью). Внутриматочные синехии в два раза чаще выявлялись у пациенток после миомэктомии узлов 0 - 2 типов, чем узлов 3 - 7 типов (56,3% и 30% соответственно).
3. Основным фактором риска образования внутриматочных синехий является травматическое повреждение эндометрия во время внутриматочных манипуляций: выскабливание полости матки по поводу неразвивающейся беременности (95% ДИ от 1,08 до 11,15), неполного самопроизвольного выкидыша (95% ДИ от 0,92 до 9,18), инструментального аборта (95% ДИ от 1,47 до 9,39), гиперплазии эндометрия (95% ДИ от 1,05 до 14,63). Вскрытие полости матки во время миомэктомии также является достоверно значимым фактором риска образования внутриматочных синехий с ОШ 3,58 (95% ДИ от 0,89 до 14,39).
4. Формирование внутриматочных синехий (по данным офисной гистероскопии) в течение первых двух месяцев после миомэктомии наблюдается у 18,5% пациенток, при этом одной из основных причин их

формирования является вскрытие полости матки и повреждение эндометрия при удалении узлов 0 -2 типов у 23,1% пациенток (у 14,3% после миомэктомии без вскрытия полости матки). В данный промежуток времени у всех обследованных больных все синехии имеют рыхлую, нежную структуру, занимают менее 50% полости матки (I тип организации), легко разрушаются с помощью гидродиссекции или тубусом гистероскопа.

5. Пациенткам после миомэктомии узлов 0 - 2 типов, планирующим беременность, особенно при вскрытии полости матки на большом протяжении (более 2 см), в программе послеоперационной реабилитации целесообразно выполнение офисной гистероскопии (оптимальный срок – через 2 месяца после миомэктомии). В данный период малоинвазивным методом возможно осуществить щадящие санирующие профилактические мероприятия (адгезиолизис с помощью гидродиссекции, адгезиолизис корпусом гистероскопа), в то время как в отсроченном периоде (данные ретроспективного исследования) при формировании плотных фиброзных сращений, нарушающих анатомическую целостность полости матки, для устранения синехий требуется применение гистероскопических микроинструментов - щипцов и/или ножниц или конверсия на оперативную гистероскопию.
6. Применение протеолитического фермента бовгиалуронидазы азоксимера в программе послеоперационной реабилитации после миомэктомии оказывает выраженный противоспаечный эффект и позволяет достоверно снизить частоту формирования внутриматочных синехий с 23,1% до 3,8%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Одной из причин бесплодия после миомэктомии, особенно после удаления узлов 0-2 типа, являются внутриматочные синехии. Офисная гистероскопия - метод выбора диагностики и лечения внутриматочных синехий и другой внутриматочной патологии (в 19,2% наблюдений во время офисной гистероскопии выявлена сопутствующая патология - полипы эндометрия и цервикального канала, очаговая гиперплазия эндометрия).
2. Офисная гистероскопия целесообразна в программе послеоперационной реабилитации пациенток после миомэктомии (при вскрытии полости матки на большом протяжении). Оптимальный срок проведения офисной гистероскопии – через 2 месяца после операции, также она показана при сохраняющейся инфертильности в отсроченном периоде.
3. Офисную гистероскопию целесообразно выполнять по технологии «no-touch» по S. Betocchi с использованием тонкого офисного гистероскопа диаметром 2,0 мм с терапевтическим чехлом, оснащенным рабочим каналом, с постоянной подачей жидкости без зондирования и расширения цервикального канала. При выявлении синехий в цервикальном канале их необходимо постепенно разрушать с помощью гидродиссекции, ножниц или щипцов. При наличии рыхлых единичных синехий их следует разделять с помощью гидродиссекции или тубуса гистероскопа, при наличии более плотных сращений – при помощи гистероскопических микроинструментов - щипцов или ножниц. В случае обнаружения плотных фиброзных сращений следует перейти на оперативную гистероскопию.
4. Применение протеолитического фермента бовгиалуронидазы азоксимера в послеоперационном периоде является эффективным и оказывает выраженный противоспаечный эффект, в том числе для профилактики формирования внутриматочных синехий (снижение в 6 раз), благодаря чему препарат может быть рекомендован для программы послеоперационной реабилитации после миомэктомии. Препарат целесообразно применять по

следующей схеме: внутримышечное введение лиофилизата Бовгиалуронидазы азоксимера 3000 МЕ 1 раз в 3 дня – 5 инъекций, начиная со вторых суток послеоперационного периода, далее в виде суппозиториев 3000 МЕ интравагинально по 1 суппозиторию 1 раз в 3 дня (10 суппозиториев на курс).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AAGL – профессиональная ассоциация лапароскопических хирургов

AFS - Американское Общество Фертильности

ESH - Европейской ассоциацией гинекологов-эндоскопистов

RCOG - Королевский колледж акушеров и гинекологов

ВЗОМТ - воспалительные заболевания органов малого таза

ВМС - внутриматочные синехии

ГСГ – гистеросальпингография

ИМТ – индекс массы тела

КМЦ – карбоксиметилцеллюлоза

МОНИИАГ – Московский Областной Научно-Исследовательский Институт Акушерства и Гинекологии

МРТ - магнитно-резонансная томография

МЭ - миомэктомия

ОМК - обильное менструальное кровотечение

СГГ - соногистерография

УЗИ - ультразвуковое исследование

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

Список литературы

1. Адамян, Л. В. Современные аспекты комплексного лечения миомы матки / Л. В. Адамян, М. М. Сонова, К. Н. Арсланян, О. Н. Логинова // Лечащий врач. - 2019. - №3. - С. 46-51.
2. Апресян, С. В. Реализация репродуктивных возможностей и продление ремиссии миомы матки после хирургического лечения / С. В. Апресян, В. И. Димитрова, О. А. Слюсарева, В. А. Любешкина, Т. Г. Мустафаева // Фарматека. - 2018. – № 6 (359). – С. 36-42.
3. Бабаджанова, Г.С. Современный взгляд на диагностику и лечение миомы матки у женщин репродуктивного возраста / Г.С. Бабаджанова, Н.О. Тухтамишева // Биология и интегративная медицина. – 2017. – № 2. – С. 64- 79.
4. Беженарь, В. Ф. Возможности хирургического органосохраняющего лечения миомы матки в ургентной гинекологии / В. Ф. Беженарь, Б. Н. Аракелян, Э. Э. Садыхова, М. В. Резик, О. Л. Молчанов // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. - 2019. - № 9. - С. 127-133.
5. Беспалова, А. Г. Внутриматочные синехии в репродуктивном возрасте: комплексный подход к решению проблемы / А. Г. Беспалова, А. А. Попов, А. А. Федоров, С. С. Тюрина, А. А. Коваль // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 21. - № 2. - С. 62–67.
6. Боричева, Д. А. Миома матки как следствие гормонального дисбаланса / Д. А. Боричева, М. Д. Мацарская, Н. С. Шеповалова // Синергия Наук. – 2018. – № 20. – С. 650-663.
7. Борцвадзе, Ш. Н. Значение офисной гистероскопии в диагностике маточного фактора бесплодия и лечении таких больных / Ш. Н. Борцвадзе, Т. А. Джибладзе, А. И. Ищенко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 5. – С. 53-56.
8. Борцвадзе, Ш. Н. Роль офисной гистероскопии в диагностике внутриматочной патологии у женщин с бесплодием / Ш. Н. Борцвадзе, Т. А. Джибладзе, А. И. Ищенко,

В. М. Зуев, Д. В. Брюнин, Н. А. Арутюнян // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2014. - № 2. – С. 48-49.

9. Вартанян, Э. В. Миома матки. Аналитический обзор / Э. В. Вартанян, Е. А. Девятова, К. А. Цатурова, З. И. Эсмурзиева // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2015. - №3. – С. 80-90.
10. Габидуллина, Р. И. Эвакуация плодного яйца на фоне внутриматочных синехий / Р. И. Габидуллина, С. Е. Савельев, Н. А. Габитов, О. Н. Михайлова, Л. И. Сирматова, Н. Р. Назмутдинова // Казанский медицинский журнал. - 2016. – Т. 97. - № 6. – С. 967-970.
11. Горбунова, Е. А. Возможность применения препарата «Суперлимф» для профилактики развития внутриматочных синехий после проведения гистерорезектоскопии / Е. А. Горбунова, Ю. Э. Доброхотова, Т. А. Чернышенко // Материалы VI регионального форума «Мать и дитя». – 2010. – С. 363.
12. Давыдов, А. И. Осложнения оперативной гистероскопии: профилактика и лечение / А. И. Давыдов, А. Н. Стрижаков, Н. Х. Новрузова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. - № 6. – С. 51-59.
13. Доброхотова, Ю. А. Миома матки / Ю. Э. Доброхотова, Д. М. Ибрагимова, Л. В. Сапрыкина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 96 с.
14. Доброхотова, Ю. Э. Результаты применения бовгиалуронидазы азоксимера в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза / Ю. Э. Доброхотова, Л. А. Филатова, И. И. Гришин // РМЖ. Мать и Дитя. – 2018. - № 2. – С. 19-22.
15. Дубинская, Е. Д. Тазовые перитонеальные спайки (эндоскопическая характеристика) / Е. Д. Дубинская, А. С. Гаспаров, С. К. Назаров, М. Ф. Дорфман // Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология». – 2010. - № 6. - С. 166-173.
16. Дубницкая, Л. В. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения / Л. В. Дубницкая, Т. А. Назаренко // Consilium Medicum. – 2007. - № 9(6). – С. 25–28.
17. Жуковская, И. Г. Хронический неспецифический вагинит как маркер заболеваний репродуктивной системы / И. Г. Жуковская, Е. А. Сандакова // Доктор. Ру. — 2012. — Т. 75. - № 7. — С. 15-19.

18. Каторкина, Е. С. Современные аспекты этиологии и патогенеза миомы матки / Е. С. Каторкина, Е. П. Шатунова // Наука и инновации в медицине. – 2017. – № 1. – С. 6-12.
19. Ключаров, И. В. Краткий очерк о развитии гистероскопии и вкладе отечественных ученых / И. В. Ключаров, А. А. Хасанов, А. И. Ахметзянова // Дневник казанской медицинской школы. - 2019. - № 4. – С. 9-15.
20. Ключаров, И. В. Хирургическая микрогистероскопия при внутриматочных синехиях / И. В. Ключаров, А. А. Хасанов // Практическая медицина. – 2012. – Т. 1. - С. 15-23.
21. Кондриков, И. И. Лейомиома тела матки: эстрогеновые и прогестероновые рецепторы / И. И. Кондриков, О. А. Могиревская, Т. Е. Самойлова // Молекулярная медицина. – 2007. – № 4. – С. 20-23.
22. Ланчинский, В. И. Генетика и молекулярная биология миомы матки / В. И. Ланчинский, А. И. Ищенко, С. Н. Иллариошко // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 2. – С. 14-16.
23. Макаренко, Т. А. Внутриматочные синехии: особенности хирургического лечения и профилактика рецидивов / Т. А. Макаренко, Д. Е. Никифорова, И. О. Ульянова // Медицинский совет. – 2018. - № 7. – С. 146-151.
24. Мануйлова, Т. Ю. Опыт применения препарата лонгидаза у пациенток с наружным генитальным эндометриозом / Т. Ю. Мануйлова, М. И. Ярмолинская, С. Ш. Тхазаплижева, С. А. Сельков, Е. А. Шаповалова // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2015. - № 4. – С. 48-49.
25. Можейко, Л. Ф. Современный взгляд на этиопатогенез миомы матки / Л.Ф. Можейко, К. В. Белонович // Медицинский журнал. – 2014. – № 3 (49). – С. 19-22.
26. Olovsson, M. Клеточная пролиферация, апоптоз и рецепторы к стероидным гормонам у больных с миомой матки (результаты международного научного сотрудничества) / M. Olovsson, В. А. Бурлев, Н. И. Волков // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 4. – С. 23-28.
27. Оразов, М. Р. Фармакологический менеджмент лейомиомы матки / М. Р. Оразов, В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина, Л. Р. Токтар // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучения. – 2018. - № 3. – С. 21.

28. Петракова, С.А. Возможности миомэктомии в коррекции репродуктивного здоровья женщин с миомой матки / С. А. Петракова, С. Н. Буянова, М. В. Мгелиашвили // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. - № 1. - С. 30-35.

29. Петров, Ю. А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика: автореф. дис. … д-ра мед. наук : 14.01.01 / Петров Юрий Алексеевич. - М., 2012. – 47 с.

30. Плотко, Е. Э. Прогнозирование, профилактика, диагностика и лечение осложнений искусственного прерывания беременности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Плотко Евгений Эдуардович. — М., 2013. — 46 с.

31. Попов, А. А. Внутриматочные синехии: век спустя / А. А. Попов, Т. Н. Мананникова, А. С. Алиева, А. А. Федоров, А. Г. Беспалова // РМЖ. Мать и дитя. – 2017. - № 12. – С. 895-899.

32. Попов, А. А. Выбор метода лечения миомы матки при бесплодии / А. А. Попов, А. А. Федоров, Е. А. Логинова, Р. А. Барто // Акушерство и Гинекология Санкт-Петербурга. - 2017. - № 3. - С. 43-46.

33. Попов, А. А. Офисная гистероскопия и бесплодие / А. А. Попов, О. В. Мачанските, Е. Н. Головина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. - № 4. – С. 87-90.

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

35. Радзинский, В. Е. Ранние сроки беременности / В. Е. Радзинский, А. А. Оразмурадова. — 2-е изд., испр. и доп. — М. : Status Praesens, 2009. — 480 с.

36. Рудакова, Е. Б. Внутриматочная патология: клиника, гистероскопическая диагностика и лечение: учебно-методическое пособие / Е. Б. Рудакова, Т. Ю. Куриленко, В. В. Давыдов, П. В. Давыдов. – 2-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2012. – 80 с.

37. Савочкина, А. Ю. Иммунологические показатели в диагностике хронического цервицита и при сочетании его с эндометритом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36 / Савочкина Альбина Юрьевна. — Челябинск, 2006. — 18 с.

38. Самойлова, Т. Е. Миома матки. Обоснование неоперативного лечения / Т. Е. Самойлова // Проблемы репродукции. – 2003. – Т. 9. - № 4. – С. 32–36.
39. Серов, В. Н. Акушерская патология и синдром системного воспалительного ответа / В. Н. Серов // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12. – № 13. – С. 741-742.
40. Сидельникова, В. М. Невынашивание беременности: современный взгляд на проблему / В. М. Сидельникова // Акушерство и гинекология. - 2007. - № 5. - С. 24-27.
41. Сидорова, И. С. Клинико-морфологические особенности простой и пролиферирующей миомы матки / И. С. Сидорова, М. Б. Агеев // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. - № 6. - С 34-38.
42. Сидорова, И. С. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита (клиническая лекция) / И. С. Сидорова, И. О. Макаров, А. Л. Унанян // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2010. — Т. 4, - № 3. — С. 21–24
43. Сидорова, И. С. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, М. Б. Агеев, Н. В. Ведерникова, М. Н. Жолобова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. - № 4. – С. 22-28.
44. Сидорова, И.С. Миома матки / И.С. Сидорова // М.: МИА, 2003. – С. 256.
45. Силантьева, Е. С. Физические методы структурно-функционального ремоделирования эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Силантьева Елена Суликовна. — М., 2008. — 257 с.
46. Сметник, В. П. Неоперативная гинекология / В. П. Сметник, Л. Г. Тумилович. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: МИА, 2003. – 560 с.
47. Смирнова, Л. Е. Эффективность применения Лонгидазы в комплексной терапии спаечной болезни органов малого таза при эндометриозе / Л. Е. Смирнова, М. М. Умаханова, А. М. Торчинов // Фарматека. – 2012. - № 4. – С. 48–51.
48. Сороколетов, К. Ю. Офисная гистероскопия: опыт использования современных технологий диагностики внутриматочной патологии в амбулаторных условиях / К.

Ю. Сороколетов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2014. - № 1. – С. 103.

49. Сулима, А. Н. Особенности профилактики и лечения спаечного процесса у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза / А. Н. Сулима, А. А. Давыдова, А. Н. Рыбалка, Д. А. Беглицэ, П. Н. Баскакову // Гинекология. – 2018. - № 1. – С. 62-67.

50. Ташухожаева, Д. Т. Профилактика внутриматочных синехий при самопроизвольном аборте : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.01.01 / Ташухожаева Диана Тахировна. – Волгоград, 2013. – 10-11 с.

51. Тихомиров, А. Л. Современный подход к предотвращению осложнений при лечении воспалительных заболеваний половых органов малого таза женщин / А. Л. Тихомиров, И. Б. Манухин, В. В. Казенашев // Гинекология. – 2016. - № 1. – С. 31-33.

52. Тихомиров, А.Л. Современное органосохраняющее лечение миомы матки / А. Л. Тихомиров, Г. П. Гришин, Д. М. Лубнин // Consilium medicum. – 2013. - № 10 (6). – С. 19–23.

53. Хорошун, Н. Д. Мультиспиральная компьютерная гистеросальпингография в диагностике маточного и трубного факторов бесплодия / Н. Д. Хорошун, Л. В. Адамян, К. Д. Муратов // Новые технологии в лечении и диагностике гинекологических заболеваний: материалы XXV Международного конгресса с курсом эндоскопии. – М. – 2012. – С. 38-39.

54. Царькова, М. А. Новый подход к комплексной терапии патологии эндометрия / М. А. Царькова, Н. А. Семенцова // Гинекология. – 2014. - № 5. – С. 110-113.

55. Щукина, Н. А. Клинико-морфологические аспекты лейомиомы матки у молодых женщин / Н. А. Щукина, С. Н. Буянова, Н. И. Кондриков, А. С. Тихомирова, И. В. Баринова, Е. Н. Шеина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16. - № 1. – С. 21-27.

56. Щукина, Н. А. Клинико-морфологические особенности миомы матки у молодых женщин / Н. А. Щукина, Е. Н. Шеина, И. В. Баринова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14. - № 5. – С. 28-31.

57. Щукина, Н. А. Опыт применения противоспаечного барьера при органосохраняющих операциях в гинекологии / Н. А. Щукина, С. Н. Буянова, Е. Л. Бабунашвили, Н. Ю. Земскова // Медицинский алфавит. – 2017. - № 4. – С. 10-13.

58. Эфендиева, Э. С. Современный взгляд на этиологию, патогенез и морфогенез миомы матки / Э. С. Эфендиева, П. М. Юсупова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2017. – Т. 7. - № 6. – С. 1079.

59. AAGL Elevating Gynecologic Surgery. AAGL Practice Report: Practice Guidelines on intrauterine adhesions developed in collaboration with the European Society of Gynecological Endoscopy (ESGE) // Journal Minimally Invasive Gynecology. - 2016. – Vol. 24. - № 5. – P. 695-705.

60. Acholonu, U. C. Hysterosalpingography versus sonohysterography for intrauterine abnormalities / U. C. Acholonu, J. Silberzweig, D. E. Stein, M. Keltz // Journal of the Society of Laparoscopic and Robotic Surgeons. – 2011. – Vol. 15. - № 4. – P. 471-474.

61. Ahmad, G. Barrier agents for adhesion prevention after gynecological surgery / G. Ahmad, J. M. N. Duffy, C. Farquhar, A. Vail, P. Vandekerckhove, A. Watson, D. Wiseman // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2008. - № 2. - P. CD000475.

62. Al-Inany, H. Intrauterine adhesions. An update / H. Al-Inany // Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. – 2001. - № 80. – P. 986–993.

63. Amer, M. I. Amnion graft following hysteroscopic lysis of intrauterine adhesions / M. I. Amer, K. H. Abd-El-Maeboud // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2006. - № 32. – P. 559–66.

64. Annes, J.P. Making sense of latent TGFb activation / J. P. Annes, J. S. Munger, D. B. Rifkin // Journal of Cell Science. – 2003. – Vol. 116. – № 2. – P. 217-224.

65. Asgari, Z. Intrauterine synechiae after myomectomy; laparotomy versus laparoscopy: Non-randomized interventional trial / Z. Asgari, L. Hafizi, R. Hosseini, A. Javaheri, H. Rastad // Iranian Journal of Reproductive Medicine. – 2015. – Vol. 13. - № 3. – P. 161-168.

66. Asherman, J. G. Traumatic intra-uterine adhesions / J. G. Asherman // Journal of Obstetrics Gynaecology Br Emp.- 1950. - № 57:6. – P. 892–896.

67. Baradwan, S. The association between menstrual cycle patternand hysteroscopic. March class if ication with endometrial thick ness among in fertile women with Asherman syndrome / S. Baradwan, A. Baradwan, D. Al-Jaroudi // Medicine. – 2018. - № 97:27. – P. 113-114.

68. Barlow, D. H. Individualized vaginal bleeding experience of women with uterine fibroids in the PEARL I randomized controlled trial comparing the effects of ulipristal acetate or placebo / D. H. Barlow, M. A. Lumsden, B. C. Fauser, P. Terrill, E. Bestel // Human Reproduction. – 2014. - № 29:34. – P. 480–489.

69. Bhave Chittawar, P. Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids / P. Bhave Chittawar, S. Franik, A. W. Pouwer, C. Farquhar // Cochrane Database System Review. - 2014. - № 10. - P. CD004638.

70. Boudova, B. Hysteroscopic findings after laparoscopic and open myomectomy with or without uterine cavity breach: historical cohort study / B. Boudova, K. Hlinecka, Z. Lisa, A. Richtarova, Z. Zizka, M. Mara // Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies. – 2021. - № 20. – P. 1-8.

71. Brady, P.C. Uterine fibroids and subfertility: an update on the role of myomectomy / P. C. Brady, A. K. Stanic, A. K. Styer // Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. – 2013. – Vol. 25. - № 3. - P. 255-259.

72. Capmas, P. Are synechiae a complication of laparotomic myomectomy? / P._Capmas, A. G. Pourcelot, H. Fernandez // Reproductive BioMedicine Online. – 2018. – Vol. 36. - № 4. – P. 450–454.

73. Carranza-Mamane, B. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility / B. Carranza-Mamane, J. Havelock, R. Hemmings, A. Cheung, S. Sierra, A. Case, C. Dwyer, J. Graham, K. Liu, W. Murdock, B. Wong, M. Burnett // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. – 2015. – Vol. 37. – №3. – P. 277-288.

74. Casini, M.L. Effects of the position of fibroids on fertility / M. L. Casini, F. Rossi, R. Agostin, V. Unfer // Gynecological Endocrinology. – 2006. - №22. – P. 106-109.

75. Ceccaldi, P. F. Unusual synechia at hysterosalpingography: intrauterine fallopian tube after surgical abortion / P. F. Ceccaldi, T. Nguyen, L. Mandelbrot // Fertility and Sterility. – 2011. – Vol .95. - №6. – P. 2078-2079.

76. Chabbert-Buffet, N. Fibroid growth and medical options for treatment / N. Chabbert-Buffet, N. Esber, P. Bouchard // Fertility and Sterility. – 2014. – Vol. 102. - № 3. – P. 630-639.

77. Chen, Y. Role of angiogenesis in endometrial repair of patients with severe intrauterine adhesion / Y. Chen, Y. Chang, S. Yao // International Journal of Clinical and Experimental Pathology. – 2013. – Vol. 15. - №6 (7). – P. 1343-1350.

78. Cogendez, E. Post-abortion hysteroscopy: a method for early diagnosis of congenital and acquired intrauterine causes of abortions. / E. Cogendez, Z. N. Dolgun, I. Sanverdi, A. Turgut, S. Eren // European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. – 2011. – Vol. 156. - № 1. – P.101-104.

79. Conforti, A. Intrauterine adhesions after open myomectomy: an audit / A. Conforti, G. B. Krishnamurthy, C. Dragamestianos, S. Kouvelas, A. Micallef Fava, I. Tsimpanakos, A. Magos // European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. – 2014. – Vol. 179. – P. 42-45.

80. Daaloul, W. Epidemiological profile, etiological diagnosis and prognosis of uterine synechias: report of 86 cases / W. Daaloul, N. Ouerdiane, A. Masmoudi, S. B. Hamouda, B. Bouguerra, R. Sfar // Tunis Med. – 2012. – Vol. 90. - № 4. – P. 306-310.

81. Dalfó, A. R. Diagnostic value of hysterosal-pingography in the detection of intrauterine abnormalities: a comparison with hysteroscopy / A. R. Dalfó, B. Úbeda, A. Úbeda, M. Monzón, R. Rotger, R. Ramos, A. D. Palacio // American journal of roentgenology. – 2004. – Vol. 183. - № 5. – P. 1405–1409.

82. Daniell, J. F. Laparoscopic treatment of clinically significant symptomatic uterine fibroids / J. F. Daniell, L. D.Gurley // Journal Gynecological Surgery. – 1991. – №7. – P. 37–39.

83. Dawood, A. Predisposing factors and treatment outcome of different stages of intrauterine adhesions / A. Dawood, Al. Ayman, T. Togas // Journal of obstetrics and gynaecology Canada. – 2010. – Vol. 32. - № 8. – P. 767-770.

84. Deans, R. Review of intrauterine adhesions / R. Deans, J. Abbot // Journal of Minimally Invasive Gynecology. – 2010. - № 17. - P. 555-569.

85. di Spiezio Sardo, A. Prevention of intrauterine post-surgical adhesions in hysteroscopy. A systematic review / A. di Spiezio Sardo, G. Calagna, M. Scognamiglio, P. O'Donovan, R. Campo, R. L. de Wilde // European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. – 2016. - № 203. – P. 182–192.

86. Dixon, D. Cell proliferation and apoptosis in human uterine leiomyomas and myometria / D. Dixon, G. P. Flake, A. B. Moore, H. He, J. K. Haseman, J. I. Risinger, J. M. Lancaster, A. Berchuck, J. C. Barrett, S. J. Robboy // Virchows Archiv. – 2002. – Vol. 441. - № 1. – P. 53–62.

87. Donnez, J. Uterine fibroid management: from the present to the future / J. Donnez, M. M. Dolmans // Human Reproduction Update. – 2016. – Vol. 22. - № 6. – P. 665-686.

88. Donnez, J. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? / J. Donnez, P. Jadoul // Human Reproduction. – 2002. – Vol. 17. - № 6. – P. 1424-1430.

89. Donnez, O. Gynecological and obstetrical outcomes after laparoscopic repair of a cesarean scar defect in a series of 38 women / O. Donnez, J. Donnez , R. Orellana, M. Dolmans // Fertility and Sterility. – 2017. – Vol. 107. – №1. – P.289- 296.

90. Drayer, S. M. Prevalence, morbidity, and current medical management of uterine leiomyomas / S. M. Drayer, W. H. Catherino // International Journal of Gynecology and Obstetrics. – 2015. – Vol. 131. - № 2. – P. 117-122.

91. Dreisler, E. Asherman's syndrome: current perspectives on diagnosis and management / E. Dreisler, J. Kjer // International Journal of Women's Health. – 2019. - № 11. – P. 191–198.

92. Dueholm, M. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas / M. Dueholm, E. Lundorf, E. S. Hansen, S. Ledertoug, F. Olesen //American journal of obstetrics and gynecology. – 2002. – Vol. 186. – №. 3. – P. 409-415.

93. Dwyer, B. K. Prenatal diagnosis of placenta accreta: sonography or magnetic resonance imaging? / B. K. Dwyer, V. Belogolovkin, L. Tran, A. Rao, I. Carroll, R. Barth, U. Chitkara // Journal of Ultrasound in Medicine. – 2008. – Vol. 27. – P. 1275-1281.

94. Edwards, T. L. BET1L and TNRC6B associate with uterine fibroid risk among European Americans / T. L. Edwards, K. A. Michels, K. E. Hartmann, D. R. Velez Edwards // Human Genetics. – 2013. – Vol. 132. - № 8. P. 943-53.

95. El-Mazny, A. Outpatient hysteroscopy: a routine investigation before assisted reproductive techniques? / A. El-Mazny, N. Abou-Salem, W. El-Sherbiny, W. Saber // Fertility and Sterility. – 2011. – Vol. 95. - № 1. – P. 272-276.

96. Fadare, O. Reproductive outcome following hysteroscopic adhesiolysis in patients with Asherman's syndrome / O. Fadare // World Journal of Laparoscopic Surgery.- 2011. - № 4. – P. 39–41.

97. Fernandes, H. Post-curretage and aspiration synechiae: is there value in an anti-adhesion agent? / H. Fernandez, J-L. Benifla, X. Fritel, C. Fallet // Journal of Gynecology Obstetrics Biology Reproduction (Paris). - 2012. – Vol. 41. - № 2. – P. 8-12.

98. Fernandez, H. Epidemiological data for uterine fibroids in France in 2010–2012 in medical center–analysis from the French DRG-based information system (PMSI) / H. Fernandez, N. Chabbert-Buffet, M. Koskas, A. Nazac // Journal of Gynecology Obstetrics Biology Reproduction (Paris). – 2014. – Vol. 43. – P. 616-628.

99. Fletcher, N. M. Uterine fibroids are characterized by an impaired antioxidant cellular system: potential role of hypoxia in the pathophysiology of uterine fibroids / N. M. Fletcher, M. G. Saed, H. M. Abu-Soud, A. Al-Hendy, M. P. Diamond, G. M. Saed // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. – 2013. - № 30. – P. 969-74.

100. Freytag, D. Uterine Fibroids and Infertility / D. Freytag, V. Günther, N. Maass, I. Alkatout // Diagnostics (Basel). – 2021. – Vol. 11. - № 8. – P. 1455.

101. Friedman, A. Severe obstetric complications after aggressive treatment of Asherman syndrome / A. Friedman, J. DeFazio, A. de Cherney // Obstetrics and Gynecology. – 1986. – Vol. 67. - № 6. – P. 864-867.

102. Fritsch, H. Ein Fall von volligen Schwund der Gebaumutterhohle nach Auskratzung / H. Fritsch // Zentralblatt für Gynäkologie. – 1894. - № 18. – P. 1337–1342.

103. Gambadauro, P. Pain control in hysteroscopy. Finesse, not local anaesthesia / P. Gambadauro, A. Magos // British Medical Journal. – 2010. - № 20. – P. 340.

104. Giuliani, E. Epidemiology and management of uterine fibroids / E. Giuliani, S. As-Sanie, E. E. Marsh // International Journal of Gynecology and Obstetrics. – 2020. – Vol. 149. - № 1. – P. 3-9.

105. Goojha, C. A. Development of Asherman syndrome after conservative surgical management of intractable postpartum hemorrhage / C.A. Goojha, A. Case, R. Pierson // Fertility and Sterility. – 2010. – Vol. 94. - № 3. – P. 1098.

106. Guida, M. Effectiveness of auto-crosslinked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery: a prospective, randomized, controlled study / M. Guida, G. Acunzo, A. Di Spiezio Sardo, G. Bifulco, R. Piccoli, M. Pellicano, G. Cerrota, D. Cirillo, C. Nappi // Human Reproduction. – 2004. – Vol. 19. - № 6. P. 1461-1464.

107. Haan, Y. C. The risk of hypertension and cardiovascular disease in women with uterine fibroids / Y. C. Haan, F. S. Diemer, L. Van Der Woude, G. A. Van Montfrans, G. P. Oehlers, L. M. Brewster // American Journal of Hypertension (Greenwich). – 2018. – Vol. 20. - № 4. – P. 718-726.

108. Hanstede, M. M. Results of centralized Asherman surgery, 2003–2013 / M. M. Hanstede, E. V. Meij, L. Goedemans, M. H. Emanuel // Fertility and sterility. – 2015. – Vol. 104. - № 6. – P. 1561–1568.

109. Heydemann, A. Latent TGF-b-binding protein 4 mofies muscular dystrophy in mice / A. Heydemann, E. Ceco, J. E. Lim, M. Hadhazy, P. Ryder, J. L. Moran, D. R. Beier, A. A. Palmer, E. M. McNally // The Journal of Clinical Investigation. – 2009. – Vol. 119. – № 12. – P. 3703-3712.

110. Hooker, A. B. Prevalence of intrauterine adhesions after the application of hyaluronic acid gel after dilatation and curettage in women with at least one previous curettage: short-term outcomes of a multicenter, prospective randomized controlled trial / A. B. Hooker, R. de Leeuw, P. M. van de Ven, E. A. Bakkum, A. L. Thurkow, N. Vogel, H. van Vliet, M. Y.

Bongers, M. H. Emanuel, A. Verdonkschot, H. Brölmann, J. Huirne // Fertility and sterility. – 2017. – Vol. 107. - № 5. – P. 1223-1231.

111. Hooker, A. B. Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage: prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome / A. B. Hooker, M. Lemmers, A. L. Thurkow, M. W. Heymans, B. C. Opmeer, H. A. Brölmann, B. W. Mol, J. A. Huirne // Human reproduction update. – 2014. – Vol. 20. - № 2. – P. 262–278.
112. Istre, O. Postoperative cerebral oedema after transcervical endometrial resection and uterine irrigation with 1.5% glycine / O. Istre, J. Bjoennes, R. Naess, K. Hornbaek, A. Forman // Lancet. – 1994. – Vol. 344. - № 8931. – P. 1187–1189.
113. Jeldu, M. Pregnancy rate after myomectomy and associated factors among reproductive age women who had myomectomy at Saint Paul's Hospital Millennium Medical College, Addis Ababa: retrospective cross-sectional study / M. Jeldu, T. Asres, T. Arusi, M. G. Gutulo // International Journal of Reproductive Medicine. – 2021. - № 28. – P. 6680112.
114. Jones, K. Ambulatory gynaecology: a new concept in the delivery of healthcare for women / K. Jones // Gynecological. Surgery. — 2006. — Vol. 3, № 3. — P. 153-156.
115. Kim, M. J. Accuracy of three dimensional ultrasound and treatment outcomes of intrauterine adhesion in infertile women / M. J. Kim, Y. Lee, C. Lee, S. Chun, A. Kim, H. Y. Kim, J. Y. Lee // Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2015. – Vol. 54. - № 6. – P. 737–741.
116. Klatsky, P. C. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery / P. C. Klatsky, N. D. Tran , A. B. Caughey, V. Y. Fujimoto // American Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2008. – Vol. 198. – № 4. – P. 357-366.
117. 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 in Obstetrics and Gynecology. – 2012. – Vol. 39. – P. 715–718.
118. Laughlin-Tommaso, S. K. Uterine fibroids and the risk of cardiovascular disease in the coronary artery risk development in young adult women's study / S. K. Laughlin-Tommaso,

E. L. Fuchs, M. F. Wellons, C. E. Lewis, R. Calderon-Margalit, E. A. Stewart, P. J. Schreiner // Journal of Women's Health. – 2019. – Vol. 28. - № 1. – P. 46-52.

119. Lee, H. J. Contemporary management of fibroids in pregnancy / H. J. Lee, E. R. Norwitz, J. Shaw // Reviews in Obstetrics and Gynecology. – 2010. – Vol. 3. - № 1. – P. 17-20.
120. Levine, D. J. Sensitivity of myoma imaging using laparoscopic ultrasound compared with magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasound / D. J. Levine, J. M. Berman, M. Harris, S. G. Chudnoff, F. S. Whaley, S. L. Palmer //Journal of minimally invasive gynecology. – 2013. – Т. 20. – №. 6. – С. 770-774.
121. Li, X. New crosslinked hyaluronan gel for the prevention of intrauterine adhesions after dilation and curettage in patients with delayed miscarriage: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial / X. Li, L. Wu, Y. Zhou, X. Fan, J. Huang, J. Wu, R. Yu, J. Lou, M. Yang, Z. Yao, M. Xue // Journal of minimally invasive gynecology. – 2019. – Vol. 26. - № 1. – P. 94–99.
122. Liang, B. Diagnosis and treatment of submucous myoma of the uterus with interventional ultrasound / B. Liang, Y. G. Xie, X. P. Xu, C. H. Hu // Oncology Letters. - 2018. - Vol. 15. - №. 5. - P. 6189-6194.
123. Lo, S. T. Endometrial thickness measured by ultrasound in women with uterine outlet obstruction due to intrauterine or upper cervical adhesions / S. T. Lo, P. Ramsay, R. Pierson, F. Manconi, M. G. Munro, I. S. Fraser // Human Reproduction. – 2008. – Vol. 23. - № 2. – P. 306 – 309.
124. Makris, N: Tree-dimentional hysterosalpingography versus hysteroscopy for the detection of intracavitary uterine abnormalities / N. Makris, K. Kalmantis, N. Skartados, A. Papadimitriou, G. Mantzaris, A. Antsaklis // International Journal of Gynecology and Obstetrics. – 2007. - № 97. – P. 6 – 9.
125. March, C. M. Management of Asherman’s syndrome / C. M. March // Reproductive Bio Medicine Online. – 2011. – Vol. 23. - № 1. – P. 63–76.
126. Mas, A. Updated approaches for management of uterine fibroids / A. Mas, M. Tarazona, J. Carrasco, G. Estaca, I. Cristyba, J. Monleyn // International Journal of Women's Health. – 2017. - № 9. - P. 607 – 617.

127. Mavrelos, D. The value of pre-operative treatment with GnRH analogues in women with submucous fibroids: a double-blind, placebo-controlled randomized trial / D. Mavrelos, J. Ben-Nagi, A. Davies, C. Lee, R. Salim, D. Jurkovic // Human Reproduction. – 2010. – Vol. 25. - № 9. – P. 2264–2269.

128. Mazzon, I. Does cold loop hysteroscopic myomectomy reduce intrauterine adhesions? A retrospective study / I. Mazzon, A. Favilli, P. Cocco, M. Grasso, S. Horvath, V. Bini, G. C. Renzo, S. Gerli // Fertility and sterility. – 2014. – Vol. – 101. - № 1. – P. 294–298.

129. Mehine, M. Genomics of uterine leiomyomas: insights from high through - 127 put sequencing / M. Mehine, N. Mäkinen, H. R. Heinonen, A. L. Aaltonen, P. Vahteristo // Fertility and sterility. – 2014. - № 102. – P. 621–629.

130. Moravek, M. B. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications / M. B. Moravek, P. Yin, M. Ono, J. S. Coon, M. T. Dyson, A. Navarro, E. E. Marsh, D. Chakravarti, J. J. Kim, J. Wei, S. E. Bulun // Human Reproduction Update. - 2015. - Vol. 21. - № 1. - P. 1–12.

131. Muzii, L. GnRH analogue treatment before hysteroscopic resection of submucous myomas: a prospective, randomized, multicenter study / L. Muzii, T. Boni, F. Bellati, R. Marana, A. Ruggiero, M. A. Zullo, R. Angioli, P. B. Panici // Fertility and Sterility. – 2010. – Vol. 94. - № 4. – P. 1496–1499.

132. Myo, K. S. Obstetric outcomes after uterine myomectomy: Laparoscopic versus laparotomic approach / K. S Myo. // Obstetrics and Gynecology Science. – 2013. – Vol. 56. – № 6. – P. 375–381.

133. Nagori, C. B. Endometrial regeneration using autologous adult stem cells followed by conception by in vitro fertilization in a patient of severe Asherman's syndrome / C. B. Nagori, S. Y. Panchal, H. Patel // Journal of Human Reproductive Sciences. – 2011. – Vol. 4. - № 1. – P. 43-48.

134. Nakhuda, G. S. Clinically significant uterine synechiae caused by transmural uterine incisions / G. S. Nakhuda, N. C. Douglas, M. V. Sauer // Journal of Gynecologic Surgery. – 2005. – Vol. 21. - № 2. – P. 95–98.

135. Nasr, A. L. Clinicohysteroscopic scoring system of intrauterine adhesions / A. L. Nasr, H. G. Al-Inany, S. M. Thabet, M. A. Aboulgar // Gynecologic and Obstetric Investigation. – 2000. - № 50. – P. 178-181.

136. Oliveira, F. G. Uterine cavity findings and hysteroscopic interventions in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer who repeatedly cannot conceive / F. G. Oliveira, V. G. Abdelmassih, M. P. Diamond, D. Dozortsev, Z. P. Nagy, R. Abdelmassih // Fertility and Sterility. – 2003. – Vol. 80. - № 6. – P. 1371-1375.

137. Orhue, A. A. A comparison of two adjunctive treatments for intrauterine adhesions following lysis / A. A. Orhue, M. E. Aziken, J. O. Igbefoh // International Journal of Gynecology and Obstetrics. – 2003. - № 82. – P. 49–56.

138. Panayotidis, C. Intrauterine adhesions (IUA): has there been progress in understanding and treatment over the last 20 years? / C. Panayotidis, S. Weyers // Gynecological surgery. — 2009. — Vol. 6. - № 3. — P. 197-211.

139. Papoutsis, D. A rare case of Asherman’s syndrome after open myomectomy: sonographic investigations and possible underlying mechanisms / D. Papoutsis, D. Georgantzis, M. D. Dacco', G. Halmos, M. A. Moustafa, A. R. Pinto, A. L. Magos // Gynecologic and Obstetric Investigation. – 2014. – Vol. 77. - № :3. – P. 194–200.

140. Park, J-O. Inflammatory cytokines induce fibrosis and ossification of human ligamentum flavum cells / J-O. Park, B. H. Lee, Y.-M. Kang, T.-H. Kim, J. Y. Yoon, H. Kim, U.-H. Kwon, K.-I. Lee, H.-M. Lee, S.-H. Moon // Journal of spinal disorders and techniques. – 2013. – Vol. 26. - № 1. – P. E6-E12.

141. Paul, P. G. Laparoscopic Myomectomy for a Plethora of Submucous Myomas / P G Paul, G. Paul, K. T. Radhika, S. Bulusu, H. Shintre // Journal of Minimally Invasive Gynecology. – 2017. – Vol. 24. - № 6. – P. 893-894.

142. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Society of Reproductive Surgeons. Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery// Fertility and Sterility. – 2007. – Vol. 88. - № 1. – P. 21-26.

143. Pritts, E. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence / E. Pritts, W. Parker, D. Olive // Fertility and Sterility. – 2009. – Vol. 91. - № 4.– P. 1215-1223.

144. Qin, H. Association between obesity and the risk of uterine fibroids: a systematic review and meta-analysis / H. Qin, Z. Lin, E. Vásquez, X. Luan, F. Guo, L. Xu // Journal of Epidemiology and Community Health. – 2021. – Vol. 75. - № 2. – P. 197-204.

145. Ramírez-Sánchez, L. R. Intra uterine synechiae after use of monopolar resectoscope / L. R. Ramírez-Sánchez, J. Alanis-Fuentes, L. Morales-Domínguez // Ginecologia y Obstetricia de Mexico. – 2015. – Vol. 83. - № 6. – P. 340-349.

146. Ramzy, A. M. Uterine myoma and outcome of assisted reproduction / A. M. Ramzy, M. Sattar, Y. Amin // Human Reproduction. – 1998. – Vol. 13. - № 1. - P. 198-202.

147. Rein, M. S. Advances in uterine leiomyoma research the progesterone hypothesis / M. S. Rein // Environmental Health Perspectives. – 2000. – Vol. 108. - № 5. – P. 791–793.

148. Renier, D. Pharmacokinetic behavior of ACP gel, an autocross linked hyaluronan derivative, after intraperitoneal administration / D. Renier, P. Bellato, D. Bellini, A. Pavesio, D. Pressato, A. Borrione // Biomaterials. – 2005. – Vol. 26. – P. 53-68.

149. 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, S. Kumar, G. Kachawa, N. Singh // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2010. – Vol. 281. – P. 355–361.

150. Saravelos, S. H. The prevalence and impact of fibroids and their treatment on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage / S. H. Saravelos, J. Yan, H. Rehmani, T. C. Li // Human Reproduction. – 2011. - № 26. – P. 3274–3279.

151. Schenker, J. G. Intrauterine adhesions: an updated appraisal / J. G. Schenker, E. J. Margalioth // Fertility and Sterility. – 1982. – Vol. 37. - № 5. – P. 593-610.

152. Sebbag, L. Early second-look hysteroscopy: prevention and treatment of intrauterine post-surgical adhesions / L. Sebbag, M. Even, S. Fay, I. Naoura, A. Revaux, M. Carbonnel, P. Pirtea, D. de Ziegler, J. M. Ayoubi // Frontiers in Surgery. – 2019. – Vol. 16. - № 6. – P. 50.

153. Sharma, J. B. Genital tuberculosis: an important cause of Asherman's syndrome in India / J. B. Sharma, K. K. Roy, M. Pushparaj, N. Gupta, S. K. Jain, N. Malhotra, S. Mittal // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2008. – Vol. 277. - № 1. – P. 37–41.

154. Shavell, V. I. Review: cellular metabolism: contribution to postoperative adhesion development / V. I. Shavell, G. M. Saed, M. P. Diamond // Reproductive Sciences. – 2009. – Vol. 16. - № 7. – P. 627–634.

155. Shi, N. Mechanisms simultaneously regulate smooth muscle proliferation and differentiation / N. Shi, S. Chen // The Journal of Biomedical Research. – 2014. – Vol. 28. - № 1. – P. 40-46.

156. Sinclair, D. Fertility outcomes following myomectomy in an urban hospital setting / D. Sinclair, K. Gaither, T. C. Mason // Journal of the National Medical Association. – 2005. - № 97. – P. 1346–1348.

157. Soares, S. R. Diagnostic accuracy of sonography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases / S. R. Soares, M. M. B. Barbosa dos Reis, A. F. Carnangos // Fertility and Sterility. – 2000. - № 73. – P. 406 – 410.

158. Soave, I. From obesity to uterine fibroids: an intricate network / I. Soave, R. Marci // Current Medical Research and Opinion. – 2018. – Vol. 34. - № 11. – P. 1877-1879.

159. Somigliana, E. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence / E. Somigliana, P. Vercellini, R. Daguati, R. Pasin, O. De Giorgi, P. G. Crosignani // Human Reproduction Update. – 2007. – Vol. 13. - № 5. – P. 465-476.

160. 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, T-C. Li, F. Zhou, E. Xia // Journal of Minimally Invasive Gynecology. – 2014. – Vol. 21. - № 6. – P. 1022–1028.

161. Stefanescu, A. Diagnostic hysteroscopy - a retrospective study of 1545 cases / A. Stefanescu, B. Marinescu // Maedica (Bucur). – 2012 – Vol. 7. - № 4. – P. 309-314.

162. Stewart, E. A. Clinical practice. Uterine fibroids / E. A. Stewart // The New England Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 372. - № 17. – P. 1646–1655.

163. Stewart, E. A. Uterine fibroids / E. A. Stewart, S. K. Laughlin-Tommaso, W. H. Catherino, S. Lalitkumar, D. Gupta, B. Vollenhoven // Nature Reviews Disease Primers. – 2016. – Vol. 23. - № 2. – P. 16043.

164. Stewart, E. A. Uterine fibroids and hypertension: steps toward understanding the link / E. A. Stewart, B. J. Borah // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2021. – Vol. 106. - № 2. – P. 1039-1041.

165. Sun, K. A case-control study of the relationship between visceral fat and development of uterine fibroids / K. Sun, Y. Xie, N. Zhao, Z. Li // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2019. – Vol. 18. - № 1. – P. 404-410.

166. Takai, I. U. A 10-year review of the clinical presentation and treatment outcome of asherman's syndrome at a center with limited resources / I. U. Takai, A. S. Kwayabura, E. A. Ugwa, A. Idrissa, J. Y. Obed, M. Bukar // Annals of Medical and Health Science Research. – 2015. – Vol. 5. - № 6. – P. 442-446.

167. Tanos, V. Uterine scar rupture - Prediction, prevention, diagnosis, and management / V. Tanos, Z. A. Toney // Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology. – 2019. - № 59. – P.: 115-131.

168. Tao, Z. Expression of adhesion-related cytokines in the uterine fluid after transcervical resection of adhesion / Z. Tao, H. Duan // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2012. – Vol. 47. – P. 734–737.

169. Taskin, O. Role of endometrial suppression on the frequency of intrauterine adhesions after resectoscopic surgery / O. Taskin, S. Sadik, A. Onoglu, R. Gokdeniz, E. Erturan, F. Burak, J. M. Wheeler // Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists. – 2000. – Vol. 7. - № 3. – P. 351-354.

170. Taylor, E. The uterus and fertility / E. Taylor, V. Gomel // Fertility and Sterility. – 2008. – Vol. 89. - № 1. – P. 1-16.

171. Tesarik, J. Virtual ultrasonographic hysteroscopy followed by conventional operative hysteroscopy, enabling pregnancy / J. Tesarik, R. Mendoza-Tesarik, N. Mendoza // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2017. – Vol. 216. - № 2. – P. 188.

172. Tixier, H. Preoperative embolization or ligature of the uterine arteries in preparation for conservative uterine fibroma surgery / H. Tixier, J. Grevoul, R. Loffroy, J. Lauferon, B. Guiu, W. Mutamba, L. Filipuzzi, J. P. Cercueil, S. Douvier, D. Krause, P. Sagot // Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. – 2010. – Vol. 89. - № 10. – P. 1310–1315.

173. Toaff, R. Traumatic hypomenorrhea-amenorrhea (Asherman's syndrome) / R. Toaff, S. Ballas // Fertility and Sterility. – 1978. – Vol. 30. - № 4. – P. 379-387.

174. Tu, C. Management of intrauterine adhesions: a novel intrauterine device / C. Tu, X. Yang, X. Qin, L. Cai, P. Zhang // Medical Hypotheses. – 2013. – Vol. 81. - № 3. – P. 394-396.

175. Vollenhoven, B. J. Uterine fibroids: a clinical review / B. J. Vollenhoven, A. S. Lawrence, D. H. Healy // British Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 1990. - № 97. – P. 285–298.

176. Walid, M. S. The role of laparoscopic myomectomy in the management of uterine fibroids / M. S. Walid, R. L. Heaton // Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. – 2011. – Vol. 23. - № 4. – P. 273-277.

177. Whynott, R. M. The effect of uterine fibroids on infertility: a systematic review / R. M. Whynott, K. C. C. Vaught, J. H. Segars // Seminars in Reproductive Medicine. – 2017. – Vol. 35. - № 6. – P. 523-532.

178. Wise, L. A. Epidemiology of uterine fibroids: from menarche to menopause / L. A. Wise, S. K. Laughlin-Tommaso // Clinical Obstetrics and Gynecology. – 2016. – Vol. 59. - № 1. – P. 2-24.

179. Yang, J. H. Office hysteroscopic early lysis of intrauterine adhesion after transcervical resection of multiple apposing submucous myomas / J. H. Yang, M. J. Chen, M. Y. Wu, K. H. Chao, H. N. Ho, Y. S. Yang // Fertility and Sterility. – 2008. – Vol. 89. - № 5. P. 1254-1259.

180. Yasmin, H. Hystroscopic management of Ashermans syndrome / H. Yasmin, A. Nasir, K. J. Noorani // Journal of Pakistan Medical Association. – 2007. - № 57. – P. 553–555.

181. Yu, D. Asherman syndrome – one century later / D. Yu, Y. M. Wong, Y. Cheong, E. Xia, T. C. Li // Fertility and Sterility. – 2008. – Vol. 89. - № 4. – P. 759–779.

182. Yu, D. Factors affecting reproductive outcome of hysteroscopic adhesiolysis for Asherman's syndrome / D. Yu, T. Li, E. Xia, X. Huang, Y. Liu, X. Peng // Fertility and Sterility. - 2008. – Vol. 89. - № 3. – P.715–722.

183. Yu, X. The incidence of postoperative adhesion following transection of uterine septum: a cohort study comparing three different adjuvant therapies / X. Yu, L. Yuhan, S. Dongmei, X. Enlan, L. Tinchiu // European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. – 2016. - № 201. – P. 61–64.

184. Zimmermann, A. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women / A. Zimmermann, D. Bernuit, C. Gerlinger, M. Schaefers, K. Geppert // BMC Womens Health. - 2012. - Vol. 12. - № 1. – P. 6.