

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТИВОСПАЕЧНОГО ГЕЛЯ

У ПАЦИЕНТОК С ВНУТРИМАТОЧНЫМИ СИНЕХИЯМИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ГИСТЕРОСКОПИИ

В статье освещены представления о механизмах формирования внутриматочных синехий, которые представляют важную медицинскую и социальную проблему. Ее актуальность обусловлена нарушением репродуктивной функции женщины, и при тяжелых формах заболевание имеет необратимые последствия. Хирургическое вмешательство по-прежнему остается ведущим методом лечения таких пациенток. Однако в сложных клинических ситуациях его применение связано с формированием порочного круга, усугубляющего тяжесть патологического процесса. Поэтому сегодня большие надежды возлагаются на применение методов профилактики заболевания и его рецидивов. Наши данные по этому вопросу позволяют с оптимизмом рассматривать применение нехирургических высокотехнологичных методов для профилактики синдрома Ашермана. В статье описано применение противоспаечного геля Антиадгезин и обосновано его патогенетическое применение.

Ключевые слова: внутриматочные синехии, синдром Ашермана, бесплодие, противоспаечный гель, гиалуроновая кислота.

E.E. ARUTYUNOVA, N.A. BURALKINA, V.D. CHUPRYNIN, V.E. ZHOROVA

Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Federal State Budgetary Institution B.I. of the Ministry of Health of Russia, Moscow

PATHOGENETIC JUSTIFICATION AND EXPERIENCE IN USING ANTI-ADHESION GEL IN PATIENTS WITH INTRAUTERINE SYNECHIA AFTER SURGICAL HYSTEROSCOPY

The article highlights the concept of the mechanisms of formation of intrauterine synechia, which represents an important medical and social problem. Its relevance is due to the violation of the reproductive function of women and in severe forms of the disease has irreversible consequences. Surgical intervention remains the leading method of treatment for such patients. However, in complex clinical situations, its application is associated with the formation of a vicious circle, aggravating the severity of the pathological process. Therefore, today, high hopes are placed on the application of methods for the prevention of the disease and its relapse. Our data on this issue allow us to optimize the use of non-surgical high-tech methods for the prevention of Asherman's syndrome. The use of anti-adhesive resorbable gel Antiadhesin is described and its pathogenetic application is justified.

Keywords: Asherman's syndrome, intrauterine synechia, intrauterine device, uterine infertility.

Внутриматочные синехии (сращения) (synechiae – в переводе с греческого – слипание) заключаются в частичном или полном заращении полости матки. В 1948 г. Джозефом Ашерманом опубликован ряд статей, где впервые была указана частота внутриматочных синехий, подробно описана этиология, симптоматика и представлена их рентгенологическая картина. После его публикаций термин «синдром Ашермана» используется для описания заболевания до настоящего времени. Несмотря на то что о синехиях известно больше века, проблема до сих пор остается нерешенной. Бесплодие, гипоменорея, аменорея, невынашивание беременности – наиболее частые клинические проявления данной патологии. Бездетные браки остаются важной медицинской и социальной проблемой. При этом наиболее актуальной в современном акушерстве является проблема невынашивания, что является одной из главных составляющих репродуктивных потерь [1].

Синехии различают по степеням, по распространенности и степени вовлечения в процесс полости матки. С. March, R. Izrael (1981): I степень – занято около 1/4 объема полости матки, синехии тонкие, устья труб и дно свободны; II степень – занято 1/4–3/4 объема полости матки, отсутствует слипание стенок, имеются только спайки, устья труб и дно закрыты не полностью; III степень – занято более 3/4 объема полости матки. В США пользуются классификацией Американской ассоциации по бесплодию (AFS), принятой в 1988 г., ведется подсчет баллов по вовлечению полости матки в процесс по типу синехий и изменениям менструальной функции. Различают 3 стадии: слабую (I), среднюю (II) и тяжелую (III).

В Российской Федерации в структуре внутриматочной патологии процент внутриматочных синехий варьирует от 3 до 13% [2]. Несмотря на снижение количества абортов в России, за последние годы, возможно, в связи с ростом числа проводимых внутриматочных операций

число больных с внутриматочными спайками увеличилось [3]. Снижение частоты абортс сопровождается увеличением в их структуре доли спонтанных абортс до 16,4%. Наибольшую тревогу вызывает рост в популяции распространенности самопроизвольного абортс как главного признака нарушения репродуктивного здоровья женщин [4].

В этиологии внутриматочных синехий основную роль, как правило, играют 3 фактора: травма, гипозестрогения, инфекционный агент. Ведущим фактором образования синехий считается механическая травма базального слоя эндометрия после родов или абортс (раневая фаза), а инфекция служит вторичным фактором. Патоморфология внутриматочных синехий до сих пор до конца не изучена. Многие авторы отводят главную роль в патогенезе образования внутриматочных спаек клеточным медиаторам воспаления – макрофагам. После механического повреждения макрофаги проявляют повышенную фагоцитарную, «дыхательную» и секреторную активность и через 5 дней становятся основными клеточными компонентами популяции лейкоцитов. Макрофаги способствуют миграции новых мезотелиальных клеток к поврежденной поверхности, которые формируют сначала небольшие «островки» на поврежденной поверхности, а затем и тонкие пласты из мезотелиальных клеток. Через 5–7 дней после повреждения реэпителизация заканчивается [5]. Также в патогенезе заболевания отмечено возможное участие в адгезии цитокинов (например, В-фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста и трансформирующий фактор роста 1) [6]. Хроническая активация клеточных и гуморальных провоспалительных реакций сопровождается повышенной выработкой цитокинов и других биологически активных веществ, обуславливающих нарушения микроциркуляции, экссудацию и отложение фибрина в строме эндометрия, что формирует соединительнотканые фибриновые спайки в строме и/или внутриматочные синехии различной степени выраженности.

В многочисленных исследованиях биоптаты, полученные от пациентов с внутриматочными спайками, в сравнении с пациентами без спаек содержат от 50 до 80% фиброзной ткани и от 13 до 20% соответственно [7]. Электрическая микроскопическая оценка клеток эндометрия, пострадавших от тяжелой степени синдрома Ашермана, выявила достоверные субклеточные модификации, такие как потеря рибосом, сосудистый отек митохондрий и гипоксические изменения клеток [8]. Нам встретились данные, описывающие различные способы моделирования синдрома Ашермана на лабораторных животных с помощью внутриматочного введения химических агентов на крысах или нанесения механических травм мышам. К примеру, для более детального изучения возможности применения клеточной терапии для коррекции этого заболевания осуществлялись попытки применения МСК, полученных из костного мозга и жировой ткани, на моделях синдрома Ашермана у животных.

В связи с тем, что остатки плацентарной ткани могут вызывать активацию фибробластов и образование колла-

гена до регенерации эндометрия, возникновение внутриматочных синехий наиболее вероятно у пациенток с замершей беременностью, чем у пациенток с неполным абортс. В плане возможного травмирования слизистой оболочки матки наиболее опасными считаются первые 4 недели после родов или прерывания беременности. С гистологической точки зрения при синдроме Ашермана происходит замещение эндометриальной стромы фиброзной тканью, маточные железы заменяются неактивным кубическим эпителием, нечувствительным к гормональной стимуляции. Как следствие, изменяются нормальная анатомия и физиология слизистой оболочки матки.

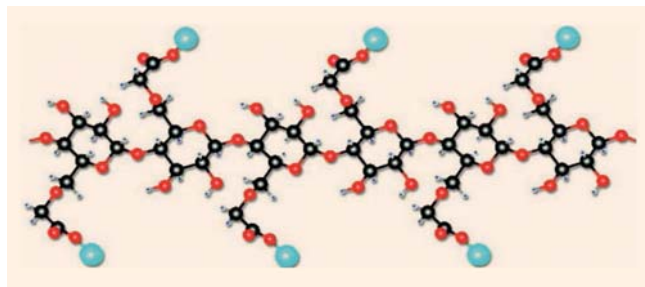
В этиологии внутриматочных синехий основную роль, как правило, играют 3 фактора: травма, гипозестрогения, инфекционный агент

Гистероскопия – «золотой стандарт» диагностики синехий. В настоящее время эндоскопические методы исследования приобрели широкое распространение и позволили оптимизировать тактику ведения больных [9]. Детализация гистероскопических «находок», в зависимости от варианта ранних репродуктивных потерь, позволила выявить, что у каждой десятой пациентки внутриматочные синехии развиваются при самопроизвольном выкидыше и неразвивающейся беременности (10%), что практически в два раза больше, чем при искусственном абортс (7,1–8,3 %) и в три раза – при неудачах ЭКО (3%). После кесарева сечения частота данной патологии составляет 2–2,8%, самопроизвольного выкидыша – 5–39,0%, рассечения внутриматочной перегородки – 6,0%, эмболизации маточных артерий – 14,0%, компрессионного шва на матке – 18,5%, после родов – 37,5%, резектоскопии, миомэктомии – 31,3–45,5%, неполного абортс – 33,3%, абляции эндометрия – 36,4%, выскабливания полости матки – 21,5–40,0% [10–15]. Отмечено, что после однократного выскабливания полости матки риск развития синдрома Ашермана составляет 16,0%, а 3 процедуры и более увеличивают вероятность возникновения заболевания до 32%. У 61,5% пациенток с внутриматочными синехиями развивается бесплодие. Происходит это, по-видимому, в силу того, что расположенный рядом с синехией нормальный эндометрий может подвергаться атрофической трансформации [10]. Среди женщин с бесплодием частота заболевания достигает 22%.

Данные аспекты проблемы наталкивают нас на поиск оптимальных подходов к ведению и профилактике пациенток, входящих в группу риска по формированию внутриматочных синехий, а создание современной репродуктивной хирургии является предотвращением возникновения заболевания у пациенток с перенесенными внутриматочными вмешательствами.

Основным методом лечения синдрома Ашермана является удаление (диссекция) синехий методом оперативной гистероскопии с малотравматичным устранением внутри-

Рисунок 1. Карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ, целлюлозо-гликолевая кислота $[(C_6H_7O_2(OH)_{3-x}(OCH_2COOH)_x]_n$, где $x = 0,08-1,5$)



маточных синехий под визуальным контролем. Эта процедура проводится с осторожностью из-за вероятности нанесения дополнительных травм и возникновения кровотечения. Особую опасность представляет перфорация стенки матки во время проведения операции. Разделение синехий в зависимости от их плотности производится тубусом гистероскопа, эндоскопическими ножницами, гистерорезектоскопом, лазером. Для профилактики рецидивов в полость матки после операции вводят гелеобразные наполнители, препятствующие контакту стенок и образованию спаек. Американская ассоциация лапароскопических хирургов-гинекологов (AAGL, США, 2013) после проведения любых внутриматочных вмешательств рекомендует применять барьерные противоспаечные средства (гели), в состав которых входит гиалуроновая кислота, так как доказано, что эти средства снижают риск образования спаечного процесса в полости матки [16].

Гиалуроновая кислота – естественный водорастворимый биodeградируемый полисахарид, один из основных компонентов внеклеточного матрикса, вязкоэластическое вещество, в норме содержится в тканях человеческого организма. Название «гиалуроновая кислота» этому веществу было дано в 1934 г. К. Мейером (K. Meyer) и Дж. Палмером (J. W. Palmer), которые впервые выделили его из стекловидного тела глаза. Название происходит от греч. *hyalos* – стекловидный и *уриновая кислота*. Обладает высокими молекулярными, гидрофильными и неиммуногенными свойствами, играет роль в гидратации тканей. Период полураспада ГК в организме – около 1–3 дней, затем полностью расщепляется в организме ферментом гиалуронидазой в течение 4 суток. Образует вязкое смазывающее покрытие, гарантирующее скольжение соседних поврежденных поверхностей и предупреждающее их слипание. Механизм действия ГК реализуется на очень ранней стадии спайкообразования (первые 3–4 дня) путем подавления адгезии фибробластов и тромбоцитов и активности макрофагов, а также путем ингибирования образования фибрина и создания защитного барьера на поврежденном участке ткани. Также гиалуроновая кислота инициирует процессы регенерации слизистой полости матки [11, 17].

В Российской Федерации в настоящее время при проведении внутриматочной хирургии применяется современный противоспаечный барьер на основе гиалуроновой кислоты Антиадгезин® («Геньюзл Ко Лтд», Корея).

Антиадгезин – гелеобразный наполнитель, препятствующий контакту стенок матки и образованию спаек, представляющий собой гель из высокоочищенной натриевой соли гиалуроновой кислоты и карбоксиметилцеллюлозы [11, 17]. Терапевтический эффект действия геля Антиадгезин связан с созданием временного искусственного барьера между поврежденными тканями, что обеспечивает эффективное разделение поверхностей на время их заживления. Карбоксиметилцеллюлоза, входящая в состав геля, является производной целлюлозы, в которой карбоксиметильная группа (-CH₂-COOH) соединяется гидроксильными группами глюкозных мономеров (рис. 1). Впервые синтезирована и запатентована немецким химиком Янсенем в 1918 г. Получают как побочный продукт переработки хлопка. Обладает эмульгирующими, загущающими, пенообразующими, стабилизирующими, смягчающими, гелеобразующими, пленкообразующими свойствами. Нетоксична, неканцерогенна, не оказывает эмбриотоксического эффекта, служит в качестве субстрата для закрепления и пролонгирования действия гиалуроновой кислоты на поверхности ткани, так как в организме человека отсутствуют ферменты, расщепляющие карбоксиметилцеллюлозу, элиминируется путем постепенного лизиса и поглощения фрагментов макрофагами.

Нами проанализированы клинико-анамнестические данные 23 пациенток, проходивших лечение в хирургическом отделении ФГБУ «НМИЦАГиП им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, которым была выполнена хирургическая гистероскопия с разрушением внутриматочных синехий. 4 пациентки поступили с жалобами на отсутствие менструаций (16,0%), 10 пациенток – на скудные и редкие менструации (41,3%), 5 – на отсутствие беременности (23%). Роды в анамнезе были у 15 женщин (65,2%). У 3 (15%) из них роды были путем операции кесарева сечения, у 12 (52%) – роды были самостоятельными (рис. 2). У 13 (56,5%) женщин в анамнезе были внутриматочные вмешательства, в основном связанные с неразвивающейся беременностью (у 9 женщин, 39%), реже с остатками плацентарной ткани (у 5; 23%), хроническим эндометритом (у 5; 23%) и полипами эндометрия (у 3; 15%) (рис. 2).

Гистероскопия – «золотой стандарт» диагностики синехий. В настоящее время эндоскопические методы исследования приобрели широкое распространение и позволили оптимизировать тактику ведения больных

Всем женщинам после предварительного стандартного дообследования выполнена гистероскопия с разрушением внутриматочных синехий. Сразу после выполнения операции в полость матки был введен противоспаечный барьер – гель Антиадгезин. Препарат вводился также на следующие сутки после оперативного вмешательства. Ни в одном случае не отмечено отрицательных реакций на применение средства.

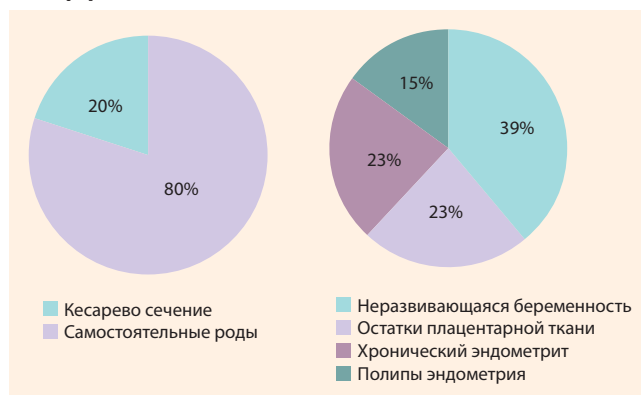
Медикаментозное лечение в послеоперационный период обязательно дополняют гормональной терапией,

трофотропной терапией в сочетании с физиотерапией. Циклическое назначение эстрогенов и прогестинов проводят для стимуляции роста эндометрия. Однако, несмотря на современные технические достижения в области медицины и биологии, в 50% случаев синдром Ашермана остается без возможности восстановительного лечения [10].

Применение барьерных противоспаечных средств, в состав которых входит гиалуроновая кислота, снижает риск образования спаечного процесса в полости матки. Уровень рекомендаций – А [16]. По данным проспективного рандомизированного исследования Tsapanos V.S. et al. (2002), внутриматочное введение противоспаечного барьерного средства, содержащего гиалуроновую кислоту и карбоксиметилцеллюлозу, позволяет не только предотвратить образование или уменьшить выраженность внутриматочного спаечного процесса, но и способствует сохранению репродуктивной функции. Авторы указывают, что после первичного раздельного диагностического выскабливания полости матки наступление беременности в течение 8 месяцев наблюдалось у 100% женщин, которым внутриматочно вводили противоспаечное средство, тогда как в контрольной группе наступление беременности было отмечено только у 54% пациенток.

Резюмируя опыт нашей работы, следует отметить, что необходимость использования противоспаечных барьеров для профилактики формирования спаек и возникновения рецидивов очевидна. Антиадгезин гель – это современное средство, применяемое в комплексном лечении

Рисунок 2. Клинико-анамнестические данные пациенток с внутриматочными синехиями



менное средство, применяемое в комплексном лечении пациенток с внутриматочными синехиями. Оптимизация хирургического лечения с применением противоспаечного барьера способствует профилактике образования синехий. Существует необходимость в проведении рандомизированных клинических исследований по влиянию барьерных противоспаечных средств на эффективность хирургических вмешательств.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ИННОВАЦИОННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ В ПРАКТИКЕ АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА

Противоспаечный гель с уникальным составом¹ при хирургических операциях в акушерстве и гинекологии

Антиадгезин®



РУ № РЗН 2015/2449 от 07.04.2016

Антиадгезин® – современное средство для профилактики спайкообразования



- биосовместимый
- биodeградируемый
- стерильный
- апиrogenный
- нетоксичный
- не вызывает иммунной реакции

Гиалуроновая кислота

Карбоксиметилцеллюлоза

Реклама

¹единственный противоспаечный барьер с данным составом, зарегистрированный в РФ, согласно базе <http://www.roszdravnadzor.ru>, декабрь 2015
Заказ продукции: АО «Нишфарм», 119017, Москва, ул. Б. Ордынка д. 44, к. 4. Тел./факс (495) 783 13 03 (доб. 12117), www.stada.ru

Genewel
a Dongsung Company

STADA

ЛИТЕРАТУРА

1. AAGL Practice Report : Practice Guidelines for Management of Intrauterine Synechia. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010 Jan-Feb;17(1):1-7.
2. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство / под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 784 с. /Infertile couple. Modern approaches to diagnosis and treatment: a guide/ under the editorship of Sukhikh GT, Nazarenko TA. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 784 p.
3. Senturk L. M., Erel C. T. 2008. Thin endometrium in assisted reproductive technology. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol*. 20 : 221–228.
4. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: современный взгляд на проблему. *Акушерство и гинекология*. 2007. 5. С. 24-27. / Sidelnikova VM. Habitual miscarriage: modern view on the problem. *Obstetrics and Gynecology*. 2007. 5. P. 24-27.
5. Ceccaldi PF, Nguyen T, Mandelbrot L. Unusual synechia at hysterosalpingography: intrauterine fallopian tube after surgical abortion. *Fertil Steril*. 2011; 95(6): 2078-9.
6. Takai I.U., Kwayabura A.S., Ugwa E.A. A 10-year Review of the Clinical Presentation and Treatment Outcome of Asherman's Syndrome at a Center with Limited Resources. *Annals Of Medical And Health Sciences Research*. 2015. 5(6). 442–446.
7. Yu D, Wong YM, Cheong Y, Xia E, Li TC: Asherman syndrome-one century later. *Fertil Steril*. 2008. 89. 759–779.
8. Ключаров И.В., Хасанов А.А. Хирургическая микрогистероскопия при внутриматочных синехиях. *Акушерство и гинекология*, ПМ. Актуальные проблемы медицины. 2012. 1. 15-23. / Klyucharov IV, Khasanov AA. Diagnosis and treatment of intrauterine synechia by microhysteroscopy. *Obstetrics and gynecology, PM. Actual problems of medicine*. 2012. 1. 15-23.
9. Кулаков В.И., Адамян Л.В. Эндоскопия и альтернативные подходы в хирургическом лечении женских болезней. М., 2001. 556-557. / Kulakov VI, Adamyan LV. Endoscopy and alternative approaches to the surgical treatment of female diseases. М., 2001. 556-557.
10. March C. M. 2011. Management of Ashermans syndrome. *Reprod Biomedb Online*. 23: 63-76.
11. Fernandez H., Benifa J.L., Fritel X. [et al.] / Post-curettage and aspiration synechia: is there value in an anti-adhesion agent? // *J Gynecol Obstet Biol Reprod* (Paris). – 2012. 41, 2. 8-12. 50.
12. Robinson JK, Colimon LM, Isaacson KB. Postoperative adhesiolysis therapy for intrauterine adhesions (Asherman's syndrome). *Fertil Steril* 2008; 90(2): 409–14.
13. Tao Z, Duan H: Expression of adhesion-related cytokines in the uterine fluid after transcervical resection of adhesion. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2012, 47: 734–737.
14. Ibrahim MI, Raafat TA, Ellaithy MI, Aly RT: Risk of postpartum uterine synechia following uterine compression suturing during postpartum haemorrhage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013, 53:37–45.
15. Santamaria X., Cabanilla S., Cervello I., Arbona C., Raga F., Ferro J., Palmero J., Remohi J., Pellicer A., Simon C. 2016. Autologous cell therapy with CD133+ bone marrow-derived stem cells for refractory Asherman's syndrome and endometrial atrophy: a pilot cohort study. *Hum. Reprod*. 31: 1087–1096.
16. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. /C. Di Pietro, E. Cicinelli, M.R. Guglielmino[et al.]. *Am J Reprod Immunol*. 2013. 69, 5. 509-17.
17. Panayiotides I, Weyers S, Bosteels J, Van Herendae B. Intrauterine adhesion (IUA): Has there been progress in understanding and treatment over last 20 years? *Gynecol Surg*. 2009. 6. 197–211.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Арутюнова Елена Эдуардовна – ординатор 2-го года обучения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва)

Буралкина Наталья Александровна – д.м.н. старший научный сотрудник хирургического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва)

Чупрынин Владимир Дмитриевич – к.м.н., зав. отделением хирургического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва)

Жорова Вероника Евгеньевна – студентка лечебного факультета ФGAOУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России (Москва)



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru