

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования
Российской Федерации

На правах рукописи

Исмаилзаде Севиндж Ядулла кызы

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ
ВНУТРИМАТОЧНЫХ СИНЕХИЙ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.3.2. Патологическая анатомия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Оразов Мекан Рахимбердыевич

засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Михалева Людмила Михайловна

Москва — 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ВНУТРИМАТОЧНЫЕ СИНЕХИИ: СОВРЕМЕННАЯ ПАРАДИГМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1 Актуальность проблемы рецидивирования внутриматочных синехий.....	14
1.2 Этиология и патогенез внутриматочных синехий	17
1.3 Эпидемиология рецидивирующих внутриматочных синехий	20
1.4 Диагностика внутриматочных синехий	22
1.5 Современные методы лечения внутриматочных синехий.....	25
1.6 Заключение	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
ГЛАВА 3. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛИНИКО- ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ВНУТРИМАТОЧНЫМИ СИНЕХИЯМИ	43
3.1 Медико-социальный портрет и состояние репродуктивного здоровья женщин с внутриматочными синехиями	43
3.2 Результаты гистероскопического исследования пациенток с внутриматочными синехиями	59
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЙ ЭНДОМЕТРИЯ ...	68
4.1 Результаты морфологического исследования	68
4.2 Результаты иммуногистохимического исследования	70
Резюме	87
ГЛАВА 5. МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ СИНЕХИЙ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА.....	89
5.1 Математическая модель прогнозирования рецидивов внутриматочных синехий у пациенток репродуктивного возраста на основании клинико- анамнестических предикторов.....	89

5.2 Математическая модель прогнозирования рецидивов внутриматочных синехий у пациенток репродуктивного возраста на основании морфологических и иммуногистохимических предикторов	93
ГЛАВА 6. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИМАТОЧНЫХ СИНЕХИЙ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА	98
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	104
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	119
ЛИТЕРАТУРА	121

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время одной из нерешенных проблем репродуктивной медицины во всем мире являются внутриматочные синехии (ВМС), которые дефинируются как мультифакториальный полигенный синдром с различными формами клинических детерминант — от асимптомного течения до полной/абсолютной инфертильности и осложнений имплантации/гестации [10, 11, 12]. В Российской Федерации распространенность ВМС в структуре внутриматочных заболеваний составляет от 3 до 13% [6]. Особую тревогу вызывает рост числа женщин репродуктивного возраста с данным заболеванием, что связано с увеличением количества внутриматочных операций [7]. Систематический обзор Hooker et al. показал, что распространенность ВМС в мире достигает 19,1% (95% ДИ: 12,8-27,5%), в частности, среди пациенток после неоднократных внутриматочных вмешательств [138].

При этом частота рецидива ВМС после лечения варьирует от 21% до 41,9% [47, 89, 125], что указывает на недостаточную эффективность существующих методов профилактики повторного формирования синехий. Установлено, что 83% пациенток, страдающих ВМС после успешного гистероскопического адгезиолизиса зафиксированы высокая частота акушерских осложнений [1, 3, 138].

Клиническая значимость проблемы определяется широким спектром симптомов, включая аменорею, скудные менструации, бесплодие и другие гестационные осложнения [1, 25, 103]. Многофакторная этиология, низкая результативность лечения адгезивного процесса полости матки определяют приоритетность поиска новых методов не столько лечения, сколько прогнозирования исходов и профилактики ВМС, а исследования по оценке эффективности того или иного метода должны отличаться высоким качеством [10, 11, 12].

Степень разработанности темы

Несмотря на длительную историю изучения данной нозологии, остается ряд нерешенных вопросов, требующих дальнейшего исследования. В первую очередь,

отсутствуют неинвазивные методы достоверной диагностики заболевания и прогнозирования риска рецидива после хирургического лечения [47, 89, 125]. Существенной проблемой является отсутствие единых подходов к классификации ВМС и стратификации пациенток по риску рецидива [47, 52, 89, 125], что затрудняет сравнение результатов различных исследований и разработку стандартизированных протоколов лечения.

В основе развития ВМС лежит сложное взаимодействие различных молекулярных и клеточных механизмов в эндометрии. Исследования показывают ключевую роль трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF- β 1) в развитии данного состояния [20]. Кроме того, недавние исследования в области молекулярной биологии открыли новые перспективы в понимании и потенциальном управлении ВМС, включая изучение роли сигнального пути Wnt/ β -катенин в эндометриальном фиброзе [128]. Однако механизмы формирования и рецидивирования ВМС на молекулярном и клеточном уровнях остаются недостаточно изученными, что ограничивает разработку таргетных терапевтических подходов.

Качество доказательств в отношении результативности лечения остается неоднородным. Многие исследования представляют собой преимущественно неконтролируемые серии случаев с ограниченной продолжительностью наблюдения [29, 97], что указывает на острую необходимость проведения крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований для получения более надежных данных об эффективности различных методов лечения и профилактики ВМС.

Особую озабоченность вызывает отсутствие эффективных схем профилактики рецидивирующего течения ВМС, что подтверждается высокой частотой повторного формирования синехий после хирургического лечения. При этом данные научной литературы свидетельствуют о том, что выраженность исходных адгезий в полости матки влияет на вероятность рецидива и снижают репродуктивный прогноз [85], что подчеркивает важность разработки методов прогнозирования рецидива для персонализации профилактических мероприятий.

Таким образом, актуальность разработки методов прогнозирования и профилактики рецидивов внутриматочных синехий обусловлена высокой частотой рецидивирования, отсутствием стандартизированных подходов к профилактике, необходимостью изучения молекулярных механизмов развития заболевания и важностью улучшения репродуктивных исходов у женщин репродуктивного возраста. Решение этих вопросов позволит оптимизировать тактику ведения пациенток с ВМС, снизит частоту рецидивов и улучшит их репродуктивные исходы.

Все перечисленное выше определяет актуальность темы и целей диссертационного исследования.

Целью настоящего исследования является улучшение исходов прогнозирования и профилактики рецидивов внутриматочных синехий в репродуктивном возрасте.

Задачи исследования

1. Выявить клиничко-anamнестические факторы риска рецидивов внутриматочных синехий в репродуктивном возрасте.
2. Установить морфологические особенности эндометрия пациенток репродуктивного возраста с рецидивами внутриматочных синехий.
3. Оценить выраженность хронического воспаления (CD138, CD56, MMP-9 и TNF-II) в эндометрии пациенток с впервые выявленными внутриматочными синехиями и при их рецидиве.
4. Выявить иммуногистохимические детерминанты фиброгенеза (TGFB1 и CTGF) в эндометрии пациенток изучаемой когорты.
5. Установить наиболее информативные гистероскопические критерии рецидивов внутриматочных синехий.
6. Разработать математические модели прогнозирования риска рецидивирования внутриматочных синехий у пациенток репродуктивного возраста.
7. Разработать комплексный метод лечения и профилактики рецидивов внутриматочных синехий и оценить его эффективность в сравнении с традиционными технологиями.

Научная новизна исследования. Получены новые данные, существенно расширяющие современные представления о патогенезе и рецидивах ВМС в репродуктивном возрасте. Впервые определены предикторы риска рецидивов ВМС, наиболее важным из которых является верифицированный хронический эндометрит.

Разработана принципиально новая научная идея, существенно обогащающая современную парадигму формирования рецидивов ВМС, основанную на результатах ИГХ: CD138, CD56, MMP-9, TNF-II. Получены приоритетные данные об экспрессии маркеров профиброгенных факторов (TGFB1 и CTGF) в строме и в железах эндометрия при ВМС, как впервые выявленных, так и при повторных.

Описаны наиболее информативные гистероскопические критерии рецидивирующих ВМС, доказана их диагностическая значимость.

Разработаны две математические модели прогнозирования риска рецидива ВМС, с использованием клиничко-анамнестических (чувствительность - 85,9%, специфичность - 90,5%), а также морфологических и иммуногистохимических (ИГХ) предикторов (чувствительность - 85,7%, специфичность - 82,8%).

Разработан и внедрен оригинальный комплексный метод лечения ВМС, включающий комбинацию гистероскопического адгезиолизиса с последующей имплантацией противоспаечного барьерного геля, циклическую гормонотерапию и воздействие физическими факторами (RU 2830460 С1. «Способ комплексного лечения внутриматочных синехий»), демонстрирующий значимое превосходство над традиционным подходом в снижении частоты рецидивов (в 3,5 раза, $p < 0,05$).

Теоретическая и практическая значимость исследования. Описаны патогенетически значимые морфологические изменения эндометрия, характерные для рецидива ВМС, проявляющиеся достоверно более частым выявлением отложений коллагена вокруг маточных желез, формированием диффузного и очагового фиброза стромы, а также наличием склеротических изменений спиральных артерий.

Установлены новые ИГХ маркеры риска ВМС, такие, как повышение экспрессии CD138, CD56, MMP-9, TNF-II в железах и в строме эндометрия, что

свидетельствует о ведущей роли хронического воспаления в их генезе. Определена роль профиброгенных факторов в первичном формировании и в рецидиве ВМС (значимое повышение экспрессии TGFB1 и CTGF в строме и железах эндометрия) с максимальными значениями при рецидивах, что отражает фиброзно-склеротические изменения в эндометрии.

Полученные результаты существенно дополняют современные представления о патогенезе рецидивов ВМС: выявлены новые предикторы риска их формирования, описаны характерные морфологические изменения эндометрия – отложение коллагена вокруг маточных желез, диффузный и очаговый фиброз стромы. Определены ИГХ маркеры риска рецидивов ВМС (CD138, CD56, MMP-9, TNF- α , TGFB1 и CTGF), отражающие роль хронического воспаления и профиброгенных факторов в патогенезе их рецидивирующего течения.

Для практического здравоохранения предложены информативные гистероскопические критерии повторно возникших ВМС, включающие атрофию эндометрия, частичную либо полную облитерацию истмического отдела, микрополипоз эндометрия, отсутствие визуализации устьев маточных труб, диффузную гиперемию эндометрия и тяжелую степень выявленных адгезивно-фиброзных поражений. Разработаны эффективные математические модели прогнозирования риска рецидива ВМС - с использованием персональных клинико-анамнестических параметров и на основе морфологических и ИГХ предикторов.

Предложен и внедрен оригинальный метод комплексного лечения ВМС, включающий гистероскопический адгезиолизис с последующей имплантацией противоспаечного барьерного геля, циклическую гормонотерапию и воздействие физическими факторами (ультразвуковая терапия и дерматопарамибный электрофорез йода), что позволило снизить частоту рецидивов в 3,5 раза по сравнению с традиционным подходом.

Методология и методы исследования

Исследование выполнено в период 2021–2025 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института (МИ) РУДН: ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко» (зав.

отделением – к.м.н. В.А. Тимченко). Патоморфологическое и ИГХ исследования эндометрия выполняли в лаборатории клинической морфологии «НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (директор, заведующая лабораторией клинической морфологии – заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Л.М. Михалева) и патологоанатомическом отделении ГБУЗ «ГКБ №31 им. акад. Г.М. Савельевой ДЗМ» (зав. патологоанатомическим отделением – засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, д.м.н., проф. Л.М. Михалева).

Исследование было открытым, когортным и проспективным. Респондентки были полностью проинформированы о целях и дизайне исследования, от каждой было получено информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом РУДН (протокол №1/2 от 14 января 2025 года).

Проспективная часть исследования включала 127 пациенток репродуктивного возраста (15-49 лет) с диагнозом внутриматочные синехии (МКБ-10: N85.6), разделенных на две группы: с рецидивом (n=64) и впервые выявленными синехиями (n=63). На основании анализа медицинской документации и клинико-anamнестических данных были определены статистически значимые факторы риска рецидивирующего течения и разработана математическая модель прогнозирования заболевания.

Морфологическое проспективное исследование охватило 127 пациенток с аналогичным диагнозом: с рецидивом (n=64) и впервые выявленными синехиями (n=63). У всех пациенток проводился забор эндометрия в средней пролиферативной фазе менструального цикла (8-10 день, в ходе гистероскопии и прицельной биопсии) для морфологического и иммуногистохимического исследования. Изучалась экспрессия CD56, CD138, MMP-9, TNF-II, TGFB1, CTGF с использованием иммуноштейнера Ventana BenchMark Ultra и микроскопа Leica DMLB. Группу морфологического контроля составили 30 пациенток без верифицированного диагноза N85.6.

В проспективный лечебный этап исследования вошли 101 пациентка, планирующие в ближайшее время реализацию репродуктивной функции и давшие

информированное согласие на участие с верифицированным диагнозом N85.6 Внутриматочные синехии (рецидив, возникший в течение 3-6 мес, после гистероскопического адгезиолизиса), которые в последующем методом слепой рандомизации были стратифицированы на 2 группы: основная группа (n=50) и группа сравнения (n=51). Основная группа (n=50) получала комплексное лечение, включающее гистероскопический адгезиолизис с введением противовоспалительного геля на основе гиалуроната натрия, циклическую гормональную терапию (трансдермальные эстрогены и микронизированный прогестерон), а также воздействие физическими факторами (ультразвуковая терапия и дерматопарамибный электрофорез йода). Группа сравнения (n=51) получала стандартное лечение в виде гистероскопического адгезиолизиса и циклической гормонотерапии (трансдермальные эстрогены и микронизированный прогестерон). Эффективность лечения оценивалась через 3 месяца при контрольной офисной гистероскопии с использованием эндоскопического оборудования Karl Storz.

Исследование выполнено в соответствии и с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор и включение пациенток в исследование, статистическая обработка полученных результатов).

Дизайн исследования — открытое, когортное и проспективное исследование в статистически гомогенных группах с использованием клинических, инструментальных и лабораторных методов диагностики, хирургического метода лечения. Полученные данные обработаны с использованием методов медико-биологической статистики.

Положения, выносимые на защиту:

1. Наличие у пациенток в анамнезе морфологически верифицированного хронического эндометрита (ОШ=10,45; 95% ДИ: 4,67 – 23,37), ожирения и избыточной массы тела (ОШ=5,77; 95% ДИ: 1,82 – 18,24), хронического вагинита (ОШ=4,54; 95% ДИ: 1,58 – 13,05), хирургических аборт (ОШ=4,13; 95% ДИ: 1,28 – 13,34), повторных отдельных диагностических выскабливаний (ОШ=3,46; 95% ДИ: 1,64 – 7,31), полипэктомии (ОШ=3,19; 95% ДИ: 1,46 – 6,96), миомэктомии (ОШ=2,95; 95% ДИ: 1,44 – 6,06), гистерорезектоскопии (ОШ=2,84; 95% ДИ: 1,26 –

6,40) и курения (ОШ=2,71; 95% ДИ: 1,32 – 5,55) позволяет выделить группу риска рецидива внутриматочных синехий и обосновать персонализированный подход к его профилактике.

2. В основе патогенеза рецидива внутриматочных синехий лежит персистирующее воспаление в базальном компартменте эндометрия с его исходом в фиброзно-склеротические процессы. Это подтверждают характерные морфологические изменения эндометрия: значимо более частое ($p<0,05$) по сравнению с группой с впервые выявленными синехиями появление отложений коллагена вокруг маточных желез (в 4,6 раза), диффузного фиброза стромы (в 3,7 раза), очагового фиброза стромы (в 3,3 раза) и склеротических изменений спиральных артерий (в 2,4 раза).

3. Иммуногистохимические детерминанты рецидива внутриматочных синехий формируются в результате активации воспалительных и профиброгенных сигнальных путей, что подтверждается значимым ($p<0,001$) повышением экспрессии CD138, CD56, MMP-9, TNF-II в железах и строме, а также TGFB1 и CTGF по сравнению с первичными синехиями. Данные маркеры могут служить предикторами риска рецидива.

4. Для прогнозирования риска рецидивирования внутриматочных синехий могут быть использованы две разработанные математические модели: первая - на основании клиничко-anamнестических предикторов (чувствительность - 85,9%, специфичность - 90,5%) и вторая - на основании морфологических и иммуногистохимических предикторов (чувствительность - 85,7%, специфичность - 82,8%), что позволяет персонифицировать тактику ведения пациенток репродуктивного возраста.

5. Разработанный оригинальный комплексный метод лечения внутриматочных синехий, включающий гистероскопический адгезиолизис с последующей имплантацией противоспаечного барьерного геля, циклическую гормонотерапию и воздействие физическими факторами, способствует значимому снижению ($p<0,001$) частоты рецидивов (в 3,5 раза, 14% против 49%) в сравнении с традиционным подходом через 3 месяца наблюдения.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Статистическая обработка данных проводилась с использованием IBM SPSS Statistics v.26. При нормальном распределении данные представлялись как среднее значение \pm стандартное отклонение с указанием 95% доверительного интервала, при распределении, отличном от нормального – в виде медианы с указанием межквартильного размаха [Q1; Q3]. Для сравнения количественных показателей применялся t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни.

При анализе качественных признаков использовался критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера. Для построения прогностической модели использовалась логистическая регрессия с оценкой качества по коэффициенту детерминации R^2 Найджелкерка, а диагностическая ценность количественных предикторов оценивалась с помощью ROC-анализа. Статистическая значимость различий определялась при $p < 0,05$.

Апробация диссертационной работы состоялась 3 марта 2025 года на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН совместно с сотрудниками и специалистами из НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, д.м.н., проф. Л.М. Михалева, член-корр. РАН, д.м.н., проф. Л.В. Кактурский, д.м.н. Н.В. Низяева, к.м.н. А.Е. Бирюков, к.м.н. К.Ю. Мидебер), протокол заседания №7.

Работа выполнена в рамках основной научно-исследовательской деятельности кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института РУДН «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер гос. регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712).

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику гинекологического отделения ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» имени Н.А. Семашко» и в работу патологоанатомического отделения ГБУЗ «ГКБ №31 имени академика Г.М. Савельевой» ДЗМ, а также в учебный процесс кафедры акушерства

и гинекологии с курсом перинатологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО МИ РУДН.

Автор лично выкопировала данные из 127 историй болезней пациенток с внутриматочными синехиями и 30 группы контроля на проспективном этапе, сформировала массив данных, лично осуществила курацию 101 пациентки с рецидивами ВМС, произвела анализ первичных данных, а также интерпретацию полученных результатов. Автором самостоятельно сформулированы все выводы, практические рекомендации и научные положения диссертации, подготовлены научные публикации.

Основные положения диссертационного исследования доложены, обсуждены и одобрены на: IV Общероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов «Оттовские чтения» (Москва, 2022), XVI Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии», XVIII Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2024).

По материалам диссертационной работы подготовлено 15 публикаций, в том числе 3 статьи в изданиях, зарегистрированных в базе SCOPUS, и 7 статей в изданиях, рекомендованных ВАК и РУДН. Получен патент на изобретение (RU 2830460 С1. «Способ комплексного лечения внутриматочных синехий»).

Диссертация изложена на 140 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной методологии и дизайну исследования, четырех глав результатов собственных исследований, обсуждения и списка литературы. Работа иллюстрирована 25 таблицами и 29 рисунками. Список литературы включает 163 источников, в том числе 149 иностранных.

Соответствие паспорту научной специальности. Диссертация соответствует паспортам научных специальностей 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.3.2. Патологическая анатомия.

ГЛАВА 1. ВНУТРИМАТОЧНЫЕ СИНЕХИИ: СОВРЕМЕННАЯ ПАРАДИГМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Внутриматочные синехии: реалии, разочарования и перспективы

Внутриматочные синехии (ВМС), также известный как синдром Ашермана, характеризуются фиброзом эндометрия - замещением функционального слоя эндометрия соединительной тканью [9, 13, 18, 47, 74, 89, 125, 134]. В настоящее время он дефинируется как мультифакториальный полигенный синдром с различными формами клинических детерминант — от асимптомного течения до полной/абсолютной инфертильности и осложнений имплантации/гестации [10, 11]. Развитие ВМС может быть обусловлено различными факторами, включая травмы эндометрия, например, в результате внутриматочных хирургических вмешательств, и/или воспалительные заболевания матки.

В Российской Федерации в структуре внутриматочной нозологии частота ВМС варьирует от 3 до 13% [6]. Несмотря на снижение количества аборт, увеличивается число женщин репродуктивного возраста с внутриматочными спайками, что связано с ростом проводимых внутриматочных операций/манипуляций: гистероскопическая миомэктомия и отдельные диагностические выскабливания слизистой полости матки и цервикального канала [7, 14].

Важно отметить, что ВМС представляют собой не просто локальную проблему эндометрия, а комплексное нарушение, затрагивающее всю репродуктивную систему женщины [42, 146]. Это заболевание можно рассматривать как своеобразный "барометр" здоровья эндометрия, отражающий его способность к регенерации и выполнению своих физиологических функций.

Данная нозологическая единица остается серьезной и актуальной проблемой современной гинекологии ввиду своего полигенного и комплексного этиопатогенеза и многогранности клинических проявлений. Несмотря на значительные достижения в области диагностических методик и вариантов лечения, эпидемиология ВМС требует дальнейшего изучения для разработки эффективных стратегий профилактики ее рецидивирующего течения.

Клиническое течение ВМС может характеризоваться рецидивированием заболевания, то есть повторным формированием синехий после проведенного ранее адгезиолизиса [28, 32, 47, 49, 73, 78, 89, 108, 125, 141]. Частота рецидива ВМС по данным литературы варьирует от 21% до 41,9% в зависимости от тяжести и распространенности первичного адгезивного процесса [47, 89, 125]. Эти цифры вызывают серьезную озабоченность, так как они указывают на то, что почти половина пациенток может столкнуться с повторным развитием заболевания после лечения. Такая высокая частота рецидивов подчеркивает необходимость разработки более эффективных методов лечения и профилактики.

Несмотря на длительную историю изучения ВМС, до сих пор не разработаны неинвазивные методы достоверной диагностики заболевания, а также прогнозирования риска рецидива, после хирургического лечения. Это представляет реальный вызов в современной гинекологии, так как ранняя и точная/достоверная диагностика могла бы значительно улучшить исходы лечения и качество жизни пациенток изучаемой когорты.

Кроме того, отсутствуют единые подходы к классификации ВМС и стратификации пациенток по риску рецидива [47, 52, 89, 125]. Эта проблема еще больше затрудняет сравнение результатов различных исследований и разработку стандартизированных протоколов лечения. Создание универсальной классификации ВМС могло бы стать важным шагом в улучшении диагностики и лечения этого заболевания.

Наконец, не определены эффективные схемы профилактики рецидивирующего течения ВМС. Это особенно важно, учитывая высокую частоту рецидивов. Разработка эффективных профилактических мер могла бы значительно снизить частоту повторных операций и улучшить репродуктивные исходы у пациенток с ВМС.

Проблема рецидивирования ВМС остается критически важной в клинической практике. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении, риск повторного образования синехий после хирургического вмешательства остается высоким, особенно в тяжелых случаях [64, 84, 128]. Это подчеркивает

необходимость дальнейших исследований и разработки эффективных стратегий профилактики рецидивов.

Клиническая значимость ВМС проявляется в широком спектре симптомов, включая аменорею, или другие расстройства менструации, бесплодие и привычное невынашивание беременности [17, 57, 103, 123, 144, 150, 151, 162]. Эти симптомы могут иметь серьезное влияние на репродуктивное здоровье и качество жизни пациенток изучаемой когорты. Важно отметить, что ВМС не только влияют на физическое здоровье, но и могут оказывать значительное негативное психологическое воздействие на женщин, особенно тех, кто планирует беременность в ближайшее время.

Современные исследования показывают, что даже после успешного хирургического лечения у некоторых пациенток могут регистрироваться необратимые повреждения эндометрия, что приводит к снижению имплантационного потенциала [102, 126]. Это наблюдение поднимает важный вопрос о необходимости разработки новых подходов к восстановлению функции эндометрия после хирургического лечения ВМС. Возможно, будущие исследования должны быть направлены на изучение методов стимуляции регенерации эндометрия и восстановления его функциональной активности.

Кроме того, недавние исследования в области молекулярной биологии открыли новые перспективы в понимании и потенциальном управлении ВМС. Например, изучение роли сигнального пути Wnt/ β -катенин в эндометриальном фиброзе, связанном с ВМС, может предоставить новые терапевтические возможности для предотвращения образования синехий после операции [128]. Эти молекулярные исследования могут стать основой для разработки таргетной терапии ВМС, что потенциально может революционизировать подход к лечению этого заболевания.

Однако, несмотря на достигнутый прогресс, качество доказательств в отношении результатов лечения остается неоднородным. Многие исследования представляют собой преимущественно неконтролируемые серии случаев с ограниченной продолжительностью наблюдения, что затрудняет формулировку

окончательных выводов о долгосрочной эффективности и безопасности различных методов лечения [25, 29, 33, 97]. Это указывает на острую необходимость проведения крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований для получения более надежных данных о эффективности различных методов лечения ВМС.

Таким образом, рецидивирование внутриматочных синехий представляет собой сложную и актуальную проблему современной гинекологии, требующую дальнейших исследований для стандартизации диагностических критериев и оценки долгосрочной эффективности различных методов лечения и профилактики рецидивов. Будущие исследования должны быть направлены на разработку персонализированных подходов к лечению, учитывающих индивидуальные особенности каждой пациентки, а также на изучение молекулярных механизмов развития ВМС для разработки новых таргетных методов терапии.

1.2 Этиология и патогенез внутриматочных синехий

Формирование ВМС представляет собой сложный патофизиологический процесс, обусловленный взаимодействием множества этиологических факторов. Ключевым триггером в развитии ВМС считается травма эндометрия, чаще всего возникающая вследствие инвазивных внутриматочных вмешательств, таких как: отдельные диагностические выскабливания слизистой полости матки и цервикального канала (РДВ), гистерорезектоскопия, аспирация полости матки и другие [20, 43, 100, 104, 161]. Эти процедуры, несмотря на свою диагностическую и терапевтическую ценность, парадоксальным образом могут служить причиной серьезных осложнений, запуская каскад патологических процессов, приводящих к формированию рубцовой ткани в полости матки на фоне аномального персистирующего воспаления.

Патогенез ВМС характеризуется сложным взаимодействием различных молекулярных и клеточных механизмов [48, 66, 81, 106, 109, 129, 132]. Исследование Abudukeyoumi et al. (2020) внесло значительный вклад в понимание этих процессов, выявив ключевую роль трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF- β 1) в патогенезе ВМС [20]. TGF- β 1 выступает как мощный индуктор фиброза,

стимулируя дифференцировку мезенхимальных клеток и усиливая отложение компонентов внеклеточного матрикса. Эта двойственная функция TGF- β 1 - участие как в нормальном заживлении, так и в патологическом рубцевании - представляет собой сложную дилемму для разработки терапевтических стратегий. Необходимо найти тонкий баланс между подавлением избыточного фиброза и сохранением нормальных репаративных процессов.

Воспалительный компонент играет существенную роль в патогенезе ВМС, создавая порочный круг воспаления и фиброза [20, 48]. Это наблюдение подчеркивает потенциальную ценность противовоспалительных стратегий в профилактике и лечении ВМС. Однако необходимо учитывать, что полное подавление воспаления может нарушить нормальные процессы заживления. Таким образом, разработка таргетных противовоспалительных подходов, специфически нацеленных на физиологические и патологические аспекты воспаления при ВМС, представляется перспективным направлением исследований.

Ряд исследований демонстрирует, что хронический эндометрит может играть определенную роль в патогенезе ВМС и их рецидивировании после лечения [34, 95]. Хронический эндометрит (ХЭ) — это персистирующее аномальное воспаление эндометрия, при котором в эндометрии регистрируется очаговая лимфоплазмоцитарная инфильтрация. ХЭ довольно часто выявляется у пациенток с нарушениями менструальной функции, бесплодием, невынашиванием беременности [95]. Показано, что своевременная диагностика и адекватная терапия ХЭ значительно улучшают состояние и функциональную активность эндометрия по данным гистероскопии и гистологического исследования [38, 58]. Таким образом, хроническое воспаление эндометрия, поддерживая повышенную выработку профибротических и провоспалительных факторов, может способствовать прогрессированию фиброза при ВМС.

Исследование Lv et al. (2021) привлекло внимание к критической роли стволовых клеток в регенерации эндометрия [101]. Это открытие имеет фундаментальное значение для понимания механизмов восстановления эндометрия и открывает новые терапевтические возможности [155]. Однако

следует отметить, что при тяжелых или повторных травмах эндометрия регенеративный потенциал стволовых клеток может быть исчерпан, что приводит к формированию ВМС. Такой феномен поднимает вопрос о возможности использования клеточной терапии или стимуляции эндогенных стволовых клеток для улучшения исходов лечения ВМС.

Молекулярные механизмы формирования ВМС включают сложные изменения в экспрессии генов и регуляции клеточных процессов. Работа Li et al. (2019) по изучению роли длинных некодирующих РНК (lncRNAs) в здоровом эндометрии [113] открывает новые перспективы в понимании патогенеза ВМС. Хотя это исследование фокусировалось на нормальных тканях, оно предполагает, что нарушения в экспрессии lncRNAs могут играть ключевую роль в развитии патологических состояний эндометрия, включая реализацию ВМС. Этот вывод указывает на потенциальную ценность lncRNAs как диагностических биомаркеров и терапевтических мишеней при ВМС.

Проблема рецидивирования ВМС представляет особый интерес в клинической практике. Факторы, способствующие рецидивирующему течению, многообразны и включают неполное рассечение адгезий при первом вмешательстве, персистирующее воспаление и нарушение процессов нормальной регенерации эндометрия. Исследование Kim et al. (2023) [94], хотя и не было непосредственно связано с ВМС, продемонстрировало важность молекулярной классификации для прогнозирования исходов патологических состояний эндометрия. Это подчеркивает потенциальную ценность молекулярных биомаркеров в оценке риска рецидива ВМС и открывает путь для персонализированного подхода к лечению и профилактике рецидивов.

Таким образом, формирование и рецидивирование ВМС представляют собой сложные процессы, включающие тонкое взаимодействие цитокинового сигналинга, генетических регуляторных механизмов и динамики функциональной активности стволовых клеток эндометрия. Глубокое понимание этих механизмов не только расширяет наши фундаментальные знания о патофизиологии ВМС, но и

открывает новые перспективы для разработки целенаправленных терапевтических стратегий.

Эти направления исследований имеют потенциал существенно улучшить наше представление о патогенезе ВМС и, как следствие, разработать более эффективные стратегии профилактики и лечения этого сложного заболевания. Интеграция полученных знаний в клиническую практику может значительно улучшить исходы лечения и качество жизни пациенток с ВМС.

1.3 Эпидемиология рецидивирующих внутриматочных синехий

Распространенность ВМС, составляющая 19,1% (95% ДИ: 12,8-27,5%) среди женщин после выкидыша, согласно систематическому обзору Hooker et al. [138], является тревожным показателем, свидетельствующим о негативном вкладе ятрогенной травмы эндометрия. Этот факт подчеркивает необходимость более тщательного наблюдения за пациентками после ранних репродуктивных потерь независимо от гестационного возраста и, возможно, разработки профилактических мер для снижения риска развития ВМС.

Распределение тяжести ВМС (58,1% легкие, 28,2% умеренные, 13,7% тяжелые) указывает на то, что хотя большинство случаев относительно легкие, значительная доля пациенток сталкивается с серьезными формами заболевания [138]. Это распределение может иметь важные клинические последствия, так как тяжесть ВМС, вероятно, коррелирует с риском рецидива и сложностью лечения [159].

Факторы риска, выявленные в исследованиях, предоставляют ценную информацию для разработки профилактических стратегий [115]. Увеличение вероятности развития ВМС отношения шансов (ОШ) до 1,41 и 2,1 у женщин с двумя или более выкидышами соответственно подчеркивает кумулятивный эффект повторных травм эндометрия [138]. Это наблюдение может служить основанием для более щадящего подхода к выполнению процедур дилатации и кюретажа, особенно у женщин с историей выкидышей.

Наличие врожденных или приобретенных внутриматочных аномалий у 22,4% обследованных женщин указывает на необходимость тщательного

предоперационного обследования и индивидуального подхода к лечению [138]. Это также подчеркивает важность междисциплинарного подхода в ведении пациенток с ВМС.

Исследование Sun et al. [85], показывающее влияние тяжести исходных адгезий на вероятность рецидива и последующие репродуктивные исходы, подчеркивает важность ранней диагностики и лечения ВМС, а также использования превентивных мер по их преодолению. Это также указывает на необходимость разработки более эффективных методов оценки тяжести ВМС для прогнозирования исходов и планирования лечения.

Результаты мета-анализа Korany et al. [156] о эффективности клеточных технологий, в частности, внутриматочного использования обогащенных тромбоцитами концентратов после гистероскопического адгезиолизиса открывают перспективные направления в профилактике рецидивов ВМС. Значительное снижение послеоперационных показателей адгезии и частоты рецидивов тяжелых ВМС в группе лечения с использованием клеточных технологий, указывает на потенциальную перспективность этого метода. Принимая во внимание малую выборку, значительную гетерогенность данных, необходимы дальнейшие исследования для определения долгосрочной эффективности и безопасности обсуждаемого подхода.

Данные Deans et al. [46] о частоте живорождений 63,7% среди женщин, прошедших лечение ВМС, предоставляют обнадеживающую информацию для пациенток. Однако высокая частота акушерских осложнений (17,6%) указывает на необходимость тщательного наблюдения за беременностями у этих женщин и разработки специализированных протоколов ведения беременности.

Наблюдение Sun et al. [85] о более высокой частоте живорождений среди пациенток, прошедших ЭКО после гистероскопического адгезиолизиса, по сравнению со спонтанными беременностями, открывает новые перспективы в ведении пациенток с ВМС. Это может служить основанием для более раннего рассмотрения вопросов по использованию вспомогательных репродуктивных

технологий (ВРТ) у женщин с ВМС, особенно в случаях с повторными неудачами естественного зачатия.

В заключение, представленные эпидемиологические данные не только подтверждают серьезность проблемы рецидивирующих ВМС, но и указывают на необходимость комплексного подхода к их профилактике и лечению. Будущие исследования должны быть направлены на разработку более точных методов неинвазивных методов диагностики и прогнозирования рисков, стандартизацию протоколов лечения и долгосрочное наблюдение за пациентками изучаемой когорты. Особое внимание следует уделить изучению молекулярных механизмов формирования ВМС и разработке таргетных методов профилактики рецидивов. Кроме того, необходимы разнонаправленные крупномасштабные проспективные исследования для оценки долгосрочных репродуктивных исходов и качества жизни пациенток после лечения ВМС.

1.4 Диагностика внутриматочных синехий

Клинические проявления ВМС, описанные в исследованиях Baradwan et al. (2018) [27] и Takai et al. (2015) [139], подчеркивают серьезность влияния этого состояния на репродуктивное здоровье женщин. Высокая частота вторичного бесплодия (70,7% и 55,1% соответственно) и нарушений менструального цикла указывает на необходимость раннего выявления и своевременного лечения ВМС [27, 122]. Эти данные также подчеркивают важность включения ВМС в дифференциальную диагностику при обследовании пациенток с бесплодием и расстройствами менструального цикла.

Признание гистероскопии «золотым стандартом» в диагностике ВМС, [93], подтверждает важность панорамной оценки состояния полости матки в контексте определения прогноза последующей фертильности. Однако стоит отметить, что инвазивность процедуры хирургической гистероскопии может ограничивать ее использование в качестве скринингового метода [4]. Это подчеркивает необходимость разработки менее инвазивных, но столь же эффективных методов диагностики.

Наблюдение Khan (2023) [93] о чувствительности соногистерографии с использованием физиологического раствора для верификации ВМС открывает перспективы для разработки двухэтапного подхода к диагностике: первичное скрининговое обследование с помощью менее инвазивных методов с последующим подтверждением диагноза в ходе гистероскопии.

Отсутствие контролируемых исследований в научной периодике [92, 121], указывает на серьезный пробел в доказательной базе неинвазивных методов диагностики указанных нозологий. Это подчеркивает необходимость проведения качественных рандомизированных контролируемых исследований для валидации существующих и новых методов диагностики и лечения ВМС.

Исследование Chung et al. (2024) [37], демонстрирующее преимущества ультразвукового управляемого мануального вакуумного аспирирования (УЗИ-МВА) над электрическим вакуумным аспирированием (ЭВА) в снижении риска формирования ВМС, открывает новые перспективы в профилактике этого состояния. Это исследование подчеркивает важность выбора хирургического подхода не только с точки зрения непосредственных результатов, но и с учетом долгосрочных последствий для репродуктивного здоровья пациенток.

Согласно гистероскопической классификации М.Р. Оразова и В.Е. Радзинского (2020 г.) выделяют 3 степени адгезивно-фиброзных поражений эндометрия: легкую, умеренную и тяжелую [3]. Оценка степени тяжести происходит по гистероскопическим критериям (характер адгезии синехий и объем занимаемой площади полости матки; возможность визуализации устьев маточных труб, наличие атрофии эндометрия и объем поражения; вовлеченность полости матки в спаечный процесс: корпоральный, истмический и цервикальный фиброз) и клиническим критериям (нарушения менструального цикла – МЦ, инфертильность и репродуктивный анамнез) [12].

Проблема классификации ВМС, отмеченная Manchanda et al. (2021) [39] и Deans и Abbott (2010) [121], указывает на серьезный пробел в стандартизации подходов к диагностике и лечению. Отсутствие единой, валидированной системы классификации затрудняет сравнение результатов различных исследований и

разработку универсальных протоколов лечения [50, 117, 120]. Это подчеркивает необходимость международного консенсуса по классификации ВМС, который бы учитывал не только анатомические особенности, но и функциональные параметры эндометрия.

В заключение, несмотря на признание гистероскопии «золотым стандартом» диагностики ВМС, существуют значительные пробелы в нашем понимании оптимальных подходов к диагностике и классификации этого состояния. Будущие исследования должны быть направлены на несколько ключевых аспектов. Прежде всего, необходима разработка и валидация менее инвазивных методов диагностики ВМС, которые могли бы использоваться для скрининга. Это позволило бы выявлять ВМС на ранних стадиях и у более широкого круга пациенток.

Критически важным является необходимость в многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) для оценки эффективности различных диагностических и терапевтических подходов. Такие исследования позволят получить более надежные доказательства эффективности и сформировать основу для разработки клинических рекомендаций по менеджменту пациенток изучаемой когорты.

Достижение международного консенсуса по классификации ВМС, учитывающего как анатомические, так и функциональные параметры, представляется необходимым шагом для стандартизации подходов к диагностике и лечению. Это облегчит сравнение результатов различных исследований и разработку универсальных протоколов ведения пациенток, страдающих ВМС.

Особое внимание следует уделить изучению долгосрочных репродуктивных исходов после различных методов диагностики и лечения ВМС. Такие данные позволят более точно прогнозировать результаты лечения и оптимизировать тактику ведения пациенток с ВМС, страдающих инфертильностью.

Наконец, исследование молекулярных и генетических маркеров ВМС может открыть новые перспективы в ранней диагностике и прогнозировании риска рецидивирующего течения болезни. Это будущее направление исследований имеет

потенциал для разработки персонализированных подходов к профилактике и лечению ВМС.

Такой комплексный подход к исследованиям позволит значительно улучшить диагностику, лечение и прогнозирование исходов у пациенток с ВМС. В конечном итоге это приведет к улучшению репродуктивного здоровья и качества жизни женщин, страдающих от этого состояния, а также к более эффективному использованию ресурсов здравоохранения в области репродуктивной медицины.

1.5 Современные методы лечения внутриматочных синехий

Гистерорезектоскопический адгезиолизис широко признан «золотым стандартом» в лечении внутриматочных синехий (ВМС) [54, 88, 124]. Bosteels et al. [31] провели систематический обзор, который подчеркнул эффективность гистероскопических процедур в улучшении репродуктивных исходов: повышения частоты наступления беременности и живорождения у пациенток изучаемой когорты. Их анализ включал два исследования, которые показали повышение частоты наступления клинической беременности после гистероскопической резектоскопии по сравнению с выжидательной тактикой (ОШ 2,44; 95% ДИ 0,97-6,17; $p = 0,06$). Однако авторы отметили очень низкое качество доказательств из-за малых размеров выборки и методологических ограничений исследования.

Johary et al. [60] подчеркнули роль эстрогенотерапии как дополнения к хирургическому лечению ВМС. Их систематический обзор, основанный на результатах 26 исследований, оценивающих гормональную терапию после адгезиолизиса, выявил заметную тенденцию к улучшению менструальной и репродуктивной функции при использовании эстрогенов в сочетании с другими методами, такими как внутриматочные устройства или барьерные гели. Это свидетельствует о том, что хотя хирургическое вмешательство имеет решающее значение, гормональная поддержка может улучшить восстановление и регенерацию эндометрия и снизить риск рецидива повторных адгезий.

Unanyan et al. [41] провели систематический обзор, сравнивающий гель на основе гиалуроновой кислоты и внутриматочные устройства для профилактики внутриматочных спаек после операции. Эксперты сделали вывод о том, что гель на

основе гиалуроновой кислоты значительно снижает формирование рецидивирующих адгезий полости матки (OR = 0,53; 95% ДИ: 0,40-0,69; $p < 0,00001$) и приводит к более высокой частоте наступления клинической беременности по сравнению с контрольной группой (OR = 1,58; 95% ДИ: 1,10-2,27; $p = 0,01$). Эти результаты подчеркивают перспективный потенциал использования дополнительных медикаментозных технологий или изделий медицинского назначения для эффективного дополнения хирургических интервенций.

Метаанализ рандомизированных клинических исследований подтвердил эффективность геля на основе гиалуроновой кислоты для предотвращения внутриматочных спаек после выкидышей [72]. Его использование снижало встречаемость формирования внутриматочных синехий ($p=0,0008$) [116] и уменьшало частоту рецидивов спаечного процесса в полости матки ($p=0,0001$) [110]. Гель на основе гиалуроновой кислоты снижал частоту спаечного процесса умеренной и выраженной степени ($p=0,0004$), но не влиял на частоту легкой степени внутриматочного адгезивного процесса ($p=0,19$) [72].

Исследования показали увеличение частоты наступления клинической беременности и живорождения при использовании геля на основе гиалуроновой кислоты ($p < 0,00001$) [76, 154]. Эксперименты на животных также продемонстрировали улучшение фертильности и снижение частоты внутриматочных спаек [24].

Антиадгезивные гели с гиалуроновой кислотой предотвращали спаечный процесс у 75% пациенток изучаемой когорты ($p < 0,005$) [69]. G.Acinzo с соавт. [21] показали, что частота синехий была значительно ниже в группе с использованием геля на основе гиалуроновой кислоты (14 против 32%, $p < 0,005$).

Исследования подтвердили, что вероятность возобновления нормальных менструальных циклов и частота наступления клинической беременности были выше у пациенток после имплантации геля на основе гиалуроновой кислоты [96, 158]. A.V.Hooker и соавт. [116] также продемонстрировали, что внутриматочные синехии наблюдались реже при использовании геля на основе гиалуроновой кислоты (13,0% против 30,6%, 95% ДИ 0,22–0,83). Другие исследования также

подтверждают аналогичные результаты результативности указанной терапии [2, 5, 8, 15, 26, 45, 53, 56, 59, 61, 99, 112, 153].

Инновационные биологические подходы также находят свое широкое использование в лечении ВМС. Wu et al. [152] исследовали использование экзосом, полученных из мезенхимальных стволовых клеток (МСК), в сочетании с гидрогелями для лечения ВМС. Их исследование показало, что экзосомы, полученные из МСК, могут значительно уменьшить фиброз эндометрия и улучшить частоту наступления клинической беременности в доклинических моделях. Это представляет собой перспективное направление в лечении ВМС, потенциально преодолевающее ограничения, связанные с традиционными хирургическими методами.

Несмотря на эти достижения, остаются проблемы и большие пробелы в установлении стандартизированных протоколов лечения из-за варибельности дизайнов исследований и гетерогенности полученных результатов. Например, в выводах исследования Vosteels et al. [31], отсутствуют надежные данные о частоте живорождений или осложнений, связанных с ВМС, что указывает на необходимость пристального изучения, требующую дальнейшего анализа в долгосрочной перспективе.

Общее качество доказательств в исследованиях остается неоднородным, причем многие испытания сообщают о низкой методологической корректности или малых размерах выборки, что ограничивает возможность обобщения и анализ полученных достоверных результатов [30, 64, 65, 68, 90, 98, 107, 111, 118, 135, 148].

В заключение следует отметить, что лечение внутриматочных синехий включает в себя спектр подходов, начиная от установленных хирургических методов, таких как гистероскопический адгезиолизис, до инновационных видов биоинженерии с использованием МСК и экзосом. Хотя текущие данные подтверждают эффективность хирургических вмешательств, дополненных медикаментозной терапией (эстрогены или внутриматочные устройства) [19, 119], остаются значительные пробелы в отношении оптимальных комбинаций для их использования, а также оценки результатов долгосрочной перспективе.

Будущие исследования должны отдавать приоритет высококачественным рандомизированным контролируемым испытаниям, которые оценивают эффективность и профили безопасности этих комбинированных вариантов терапий, одновременно устраняя методологические недостатки, выявленные в научной литературе. Кроме того, изучение инновационных терапевтических подходов, таких как продукты, полученные из МСК, может революционизировать лечение ВМС путем минимизации частоты рецидивов и улучшения репродуктивных исходов.

Профилактика рецидивирования ВМС является ключевым аспектом менеджмента указанной нозологии. Хотя в современной литературе редко изучают конкретные методы первичной профилактики, важно отметить, что предотвращение первоначального формирования ВМС, особенно после хирургических вмешательств на матке, является критически важным направлением в гинекологической практике [147].

Вторичная профилактика ВМС после хирургического лечения является основным фокусом современных исследований. Систематический обзор Guo et al. [22], охвативший 29 исследований, включая 15 рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), показал, что методы вторичной профилактики значительно снижают частоту рецидивирования спаек. В частности, повторная/контрольная гистероскопия (ОР: 0,21), постоянный внутриматочный баллон (ОР: 0,18) и амниотические трансплантаты (ОР: 0,63) продемонстрировали статистически значимую эффективность по сравнению с традиционным подходом.

Tang et al. [91] провели сетевой мета-анализ, включающий 2406 пациенток из 21 РКИ, который выявил, что комбинация обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP) с баллонной катетеризацией является наиболее эффективной стратегией для предотвращения рецидива спаек после гистероскопического адгезиолизиса. Их выводы указывают на среднюю разницу в оценках по шкале Американского общества фертильности (AFS), благоприятствующую комбинации аутоплазмы + внутриматочный баллон (MD = 5,44; 95% ДИ, 2,63-8,25), что подчеркивает ее потенциал как превосходной адъювантной терапии.

В сравнительном исследовании, оценивающем эффективность внутриматочной спирали по сравнению с баллонной катетеризацией после адгезиолизиса, Ding et al. [51] сообщили о большем снижении частоты спаек, согласно оценке по системе AFS в группе с баллоном, что указывает на его превосходство в минимизации рецидива спаек при сохранении аналогичных исходов беременности в обеих группах.

Yan и Xu [160] дополнительно подтвердили эти выводы в своем сетевом мета-анализе, который включал данные из 20 исследований с участием 1891 пациенток, страдающих ВМС. Они пришли к выводу, что альгинатные гиалуронат-карбоксиметилцеллюлозные мембраны высоко эффективны в предотвращении ВМС, за ними следуют интеркоат мембраны и мизопростол.

Однако не все вмешательства продемонстрировали значительную эффективность и безопасность в лечении указанной нозологии. Рандомизированное клиническое испытание Guo et al. [142] по использованию гиалуронового геля не показало значительного снижения частоты рецидивов внутриматочных спаек по сравнению с контрольной группой при последующих гистероскопиях, что подчеркивает необходимость дальнейшего изучения оптимальных терапевтических методов.

В последнее десятилетие значительный интерес в репродуктивной медицине вызывают неинвазивные физиотерапевтические методы лечения внутриматочных синехий (ВМС), среди которых особое место занимают методики с использованием электрических токов. Экспериментальные исследования на животных моделях демонстрируют многообещающие результаты применения данного метода.

Ряд исследований [40, 44, 62] показал, что электрофизиотерапия способствует активации аутофагических путей, снижению воспалительных маркеров и улучшению рецептивности эндометрия. В экспериментальной модели ВМС, созданной посредством механического повреждения и липополисахаридной инфекции, Liu и соавт. [62] продемонстрировали статистически значимое увеличение количества эндометриальных желез и улучшение толщины эндометрия после курса физиотерапии с применением токов ($p < 0,01$, $n = 15$).

Особый интерес представляет синергетический эффект комбинации электрофизиотерапии с клеточной терапией. Wang и соавт. [40] исследовали взаимодействие между мезенхимальными стволовыми клетками костного мозга (МСККМ) и методами физиотерапии, основанными на применении электрических токов. Комбинированная терапия продемонстрировала значительные улучшения морфологии эндометрия, снижение интенсивности фиброза (по данным окраски трихромом по Массону) и повышение частоты имплантации по сравнению с контрольными группами ($p < 0,001$, $n=40$). Предполагается, что данный синергизм реализуется через активацию оси SDF-1/CXCR4, способствующей миграции и приживлению стволовых клеток.

Противовоспалительный эффект электрофизиотерапевтических методов подтвержден в работе Cui и соавт. [44], которые выявили снижение инфильтрации M1-макрофагов и уменьшение площади эндометриального фиброза ($p < 0,05$, $n=15$) после курса физиотерапии с применением токов. Параллельно наблюдалось снижение уровня провоспалительных цитокинов ($\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$), что свидетельствует о смещении иммунного баланса в сторону репаративных процессов.

На молекулярном уровне Li и соавт. [105] продемонстрировали вовлечение сигнального пути Wnt/ β -катенин и эпителиально-мезенхимального перехода в реализации терапевтических эффектов электрофизиотерапии. После курса лечения с применением токов отмечалась повышенная экспрессия E-кадгерина и GSK-3 β – маркеров эпителиальной целостности, наряду со снижением фибротических белков ($p < 0,01$, $n=40$).

Примечательно исследование You и соавт. [63], демонстрирующее способность электрофизиотерапевтического воздействия регулировать экспрессию микроРНК, участвующих в формировании рецептивности эндометрия. В частности, физиотерапия с применением токов способствовала снижению экспрессии miR-223-3p, что приводило к активации сигнального пути LIF/STAT3, критически важного для процессов имплантации.

Несмотря на то, что имеющиеся данные преимущественно получены в экспериментальных моделях на животных, они создают прочную основу для проведения клинических исследований на человеке. Совокупность представленных результатов свидетельствует о потенциальной эффективности физиотерапевтических методов, основанных на применении электрических токов, в качестве адъювантной терапии внутриматочных синехий, способствующей восстановлению структуры и функции эндометрия.

Качество доказательств в этих исследованиях варьируется. В то время как систематические обзоры предоставляют надежные данные об эффективности лечения, качество многих отдельных РКИ страдает от малых размеров выборки или методологических ограничений, которые затрудняют достоверность полученных результатов. Поэтому, хотя современная научная база поддерживает несколько эффективных стратегий профилактики рецидивирующих ВМС, остается острая необходимость в крупномасштабных многоцентровых исследованиях для подтверждения этих выводов и уточнения клинических рекомендаций по ведению пациенток с указанной нозологией.

В заключение следует отметить, что профилактика рецидивирующих внутриматочных синехий требует многогранного подхода, включающего как хирургические методы, так и стратегии послеоперационного ухода [86]. Текущие данные свидетельствуют о том, что сочетание механических барьеров, таких как ВМС или баллоны, с биологическими агентами, такими как клеточные технологии, может значительно улучшить результаты лечения. Хотя некоторые вмешательства показали многообещающие результаты в снижении частоты рецидивов, несоответствия в дизайнах исследований и исходах подчеркивают необходимость дальнейших исследований. Будущие исследования должны быть направлены на стандартизацию методологий и критериев отбора пациенток для получения более надежных результатов.

1.6 Заключение

Мировая научная база последних лет по теме рецидивирования ВМС демонстрирует ряд существенных пробелов в понимании патогенеза и в менеджменте этого сложного гинекологического состояния.

Во-первых, следует отметить отсутствие единого механизма патогенеза и общепринятой классификации ВМС. Несмотря на наличие нескольких систем классификации, ни одна из них не получила всеобщего признания или валидации в различных популяциях пациенток. Это затрудняет сравнительную оценку результатов исследований и разработку стандартизированных протоколов лечения.

Неинвазивная диагностика ВМС также остается нерешенной проблемой современной гинекологии, поскольку информативность сонографического исследования остается достаточно низкой. Хотя гистероскопия считается «золотым стандартом», в настоящее время отсутствуют четкие критерии для ранней неинвазивной диагностики и прогнозирования рисков рецидива ВМС. Кроме того, имеющиеся на сегодняшний день неинвазивные методы диагностики требуют дальнейшего развития и валидации.

В области лечения ВМС также наблюдается значительная вариабельность подходов и результатов. Отсутствует единый консенсус относительно оптимальных хирургических техник адгезиолизиса, а также эффективности и безопасности различных адъювантных превентивных видов терапии. Долгосрочные исходы лечения, особенно в отношении преодоления инфертильности и рисков осложнений гестации, недостаточно изучены.

Профилактика рецидивов ВМС остается одной из ключевых нерешенных проблем. Несмотря на наличие ряда многообещающих стратегий, таких как использование баллонных катетеров или аутоплазменной терапии, их эффективность требует подтверждения в крупномасштабных рандомизированных исследованиях.

Механизмы формирования и рецидивирования ВМС на молекулярном и клеточном уровнях остаются недостаточно изученными. Это ограничивает разработку таргетных терапевтических подходов и персонализированных стратегий лечения.

Эпидемиологические данные о распространенности ВМС, особенно в различных этнических и возрастных группах, ограничены. Это затрудняет оценку масштаба распространенности проблемы и планирование ресурсов здравоохранения.

Наконец, отсутствуют четкие рекомендации по ведению пациенток с рецидивирующими ВМС в контексте планирования беременности, в том числе в рамках использования программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Таким образом, несмотря на значительный прогресс в понимании и лечении ВМС, остается множество нерешенных вопросов. Необходимы дальнейшие исследования для разработки стандартизированных подходов к диагностике, лечению и профилактике рецидивов ВМС. Особое внимание следует уделять проведению крупномасштабных, многоцентровых рандомизированных клинических исследований для получения более надежных данных о эффективности различных терапевтических стратегий. Только комплексный подход к изучению ВМС позволит улучшить исходы лечения и качество жизни пациенток изучаемой когорты.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в период 2021–2025 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института (МИ) РУДН (зав. кафедрой – засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, проф. В.Е. Радзинский) - ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко» (директор - д.м.н. А.М. Явися, зав. гинекологическим отделением – к.м.н. В.А. Тимченко). Патоморфологическое и ИГХ исследования выполняли в лаборатории клинической морфологии «НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (директор, зав. лабораторией клинической морфологии – засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, проф. Л.М. Михалева) и в патологоанатомическом отделении ГБУЗ «ГКБ №31 им. акад. Г.М. Савельевой ДЗМ» (зав. патологоанатомическим отделением – засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, проф. Л.М. Михалева).

Методология исследования базировалась на принципах открытого когортного исследования. Все участники исследования были детально проинформированы о его целях и методах, что было закреплено получением добровольного информированного согласия на участие и публикацию результатов.

Исследование было санкционировано этическим комитетом РУДН согласно протоколу №1/2 от 14.01.2025. В процессе работы был выполнен комплексный анализ медицинской документации, включающий изучение амбулаторных карт (форма № 025/у), стационарных историй болезни (форма № 003/у) и протоколов морфологического исследования биопсийного материала (форма № 014-1/у).

Дизайн диссертационного исследования представлен на Рисунке 2.1



Рисунок 2.1 – Дизайн диссертационного исследования

В проспективный этап исследования были включены 127 пациенток в возрасте 15-49 лет, госпитализированных с диагнозом внутриматочные синехии (МКБ-10: N85.6 Внутриматочные синехии) в период 2021-2025 гг. Пациентки были разделены на две группы: I группу (n=64) составили пациентки с рецидивом внутриматочных синехий (МКБ-10: N85.6. рецидив, возникший в течение 3-6 месяцев, после гистероскопического адгезиолизиса); II группу (n=63) составили пациентки с впервые выявленными внутриматочными синехиями (МКБ-10: N85.6). Их клинико-anamнестические данные сравнивали в целях выявления факторов риска рецидива внутриматочных синехий. Группа контроля была сформирована из числа пациенток (n=30) аналогичного возраста, госпитализированных с

подозрением на внутриматочные синехии по данным сонографического исследования, у которых в ходе гистероскопического исследования не верифицировали внутриматочных адгезий.

Критериями включения в исследование явились: фертильный возраст (15-49 лет), верифицированный на основании гистероскопического исследования диагноз ВМС (код МКБ-10: N85.6), рецидив ВМС (для основной группы), наличие информированного согласия об участии в исследовании.

Критериями исключения из исследования служили: отказ пациентки от участия в исследовании, сопутствующие заболевания матки (подслизистая миома матки, полипы эндометрия, гиперплазия эндометрия, аденомиоз, врожденные аномалии развития матки - двурогая матка, внутриматочная перегородка и др.), злокачественные новообразования матки и шейки матки, острые воспалительные заболевания органов малого таза, тяжелое течение ВМС Va и Vb по классификации ESGE (European Society of Gynecological Endoscopy, 1995), атрезия цервикального канала, беременность на момент исследования (включая эктопическую). Рецидивом ВМС считали вновь возникшие адгезии, верифицированные в ходе контрольного гистероскопического исследования через 6 месяцев после адгезиолизиса

Рецидивирующим течением ВМС считали вновь возникшие адгезии, верифицированные в ходе контрольного гистероскопического исследования, в течении 3-6 месяцев после адгезиолизиса. Основной задачей данного этапа исследования было выявление статистически значимых клинико-анамнестических факторов риска рецидива внутриматочных синехий на основании анализа массива данных из медицинской документации, медико-социального портрета пациенток изучаемой когорты, а также клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования, регламентированных приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1130н от 20 октября 2020 "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология" (Зарегистрировано в Минюсте России 12 ноября 2020 № 60869).

Все анализируемые характеристики пациенток были закодированы в

числовые значения и внесены в структурированную базу данных. В результате обработки сведений из медицинской документации была создана база данных, включающая:

- социально-демографические характеристики (семейный статус, профессиональные вредности, вредные привычки)
- соматический анамнез (перенесенные и хронические заболевания)
- наследственный анамнез (гинекологические и соматические заболевания у кровных родственников)
- акушерско-гинекологический анамнез (характеристики менструальной функции, репродуктивный анамнез, перенесенные гинекологические заболевания и оперативные вмешательства)

Статистическая обработка собранных данных позволила определить значимые анамнестические факторы риска рецидива внутриматочных синехий. На основании выявленных статистически значимых предикторов с использованием метода бинарной логистической регрессии была разработана математическая модель прогнозирования рецидива внутриматочных синехий.

В морфологический этап исследования вошли биоптаты 127 пациенток в возрасте 15-49 лет, госпитализированных с диагнозом внутриматочные синехии (МКБ-10: N85.6) в период 2021-2025 гг. Пациентки были разделены на группы: I группу (n=64) составили пациентки с рецидивом внутриматочных синехий (МКБ-10: N85.6.рецидив, возникший в течение 3-6 месяцев, после гистероскопического адгезиолизиса); II группу (n=63) составили пациентки с первично выявленными внутриматочными синехиями (МКБ-10: N85.6) Группа морфологического контроля была сформирована из числа пациенток (n=30) аналогичного возраста, госпитализированных с подозрением на внутриматочные синехии по данным сонографического исследования, у которых в ходе гистероскопического исследования не верифицировали внутриматочных адгезий. Биоптаты эндометрия у пациенток группы морфологического контроля были получены в ходе диагностической гистероскопии.

У пациенток обеих групп проводился забор эндометрия для

морфологического и иммуногистохимического исследования. Биопсия выполнялась в средней пролиферативной фазе менструального цикла (8-10 день). Забор материала осуществляли исключительно при отсутствии инфекции мочевыводящих путей. Полученный материал помещался в контейнер с формалином и хранился при температуре +2...+4°C.

Гистологическая обработка материала включала:

- Фиксацию в 10% нейтральном формалине
- Проводку в гистопроцессоре Leica ASP 30
- Заливку в парафин (Leica EG 1150)
- Изготовление срезов толщиной 4 мкм
- Окрашивание гематоксилином и эозином на станции Leica ST 5010

Микроскопическое исследование проводилось с использованием микроскопа Leica DMLB с цифровой камерой Leica DFC 420. В полученных препаратах оценивались морфологические изменения эндометрия.

Иммуногистохимическое исследование эндометрия проводили с антителами к CD56+ NK – клон CD564 Leica Bond, CD138 на плазматические клетки – клон MI15, DAKO), MMP-9 – клон Anti-MMP9 antibody [EP1254], TNF-II – клон Anti-Soluble TNF Receptor II antibody, TGFB1 – клон Anti-TGF beta 1 rabbit polyclonal antibody, CTGF – клон Rabbit Polyclonal CTGF antibody. Иммуногистохимическое окрашивание производилось в иммуностейнере Ventana BenchMark Ultra IIndSH (США) Bond-Max (Германия). Для иммуноокрашивания использовали систему визуализации (Ultra-Vision TL-015-HD Lab Vision). Исследование экспрессии изучаемых иммуногистохимических маркеров проводилось в 3 неперекрывающихся полях зрения, при увеличении x400 с использованием микроскопа Leica DMLB с использованием цифровой камеры Leica DFC 420 (Германия).

ИГХ окрашивание антителами к CD56 и CD138 оценивали как сумму DAB-позитивных клеток в полях зрения при 400-кратном увеличении.

Результаты исследования морфологических и иммуногистохимических маркеров были переведены в цифровой формат и систематизированы в

структурированной базе данных. Статистическая обработка полученных данных позволила выявить значимые морфологические и иммуногистохимические маркеры, ассоциированные с рецидивом внутриматочных синехий. На основе статистически значимых маркеров была разработана математическая модель прогнозирования рецидива внутриматочных синехий.

В проспективный лечебный этап исследования вошли 101 пациентка, планирующие в ближайшее время реализацию репродуктивной функции и давшие информированное согласие на участие с верифицированным диагнозом рецидивирующие N85.6 Внутриматочные синехии (рецидив, возникший в течение 3-6 месяцев, после гистероскопического адгезиолизиса), которые в последующем методом слепой рандомизации были стратифицированы на 2 группы: основная группа (n=50) и группа сравнения (n=51).

Критерии включения: фертильный возраст (15-49 лет), верифицированный на основании гистероскопического исследования диагноз ВМС (код МКБ-10: N85.6), рецидив ВМС (для основной группы), наличие информированного согласия об участии в исследовании.

Критериями исключения из исследования служили: отказ пациентки от участия в исследовании, сопутствующие заболевания матки (подслизистая миома матки, полипы эндометрия, гиперплазия эндометрия, аденомиоз, врожденные аномалии развития матки - двурогая матка, внутриматочная перегородка и др.), злокачественные новообразования матки и шейки матки, острые воспалительные заболевания органов малого таза, тяжелое течение ВМС Va и Vb по классификации ESGE (European Society of Gynecological Endoscopy, 1995), атрезия цервикального канала, беременность на момент исследования (включая эктопическую). Рецидивом ВМС считали вновь возникшие адгезии, верифицированные в ходе контрольного гистероскопического исследования через 6 месяцев после адгезиолизиса

Методы лечения

Основная группа (n=50):

1. Хирургический этап:

- гистероскопия с адгезиолизисом острым путем с использованием эндоскопических ножниц;

- введение в полость матки 3 мл противовоспалительного барьерного геля (состав: натрия гиалуронат - 2,50 мг, натрия карбоксиметилцеллюлоза - 5,00 мг, NaCl - 8,00 мг);

2. циклическая гормональная терапия: с использованием трансдермальных эстрогенов и микронизированного прогестерона во 2-ю фазу менструального цикла;

3. физиотерапевтическое лечение (начало с 6-го дня следующего менструального цикла после операции): а) ультразвуковая терапия:

- аппарат: «BTL-4000-Premium-G»
- параметры: диаметр излучающей головки 5 см, частота 1 МГц
- режим: импульсный
- плотность потока: от 0,2 до 1 Вт/см² (по нарастающей)
- продолжительность: от 2 до 10 минут (по нарастающей)
- контактная среда: гель
- курс: 15 процедур, ежедневно

б) Дерматопарамидный электрофорез йода:

- Расположение электродов:
 - анод: надлобковая область (11×16 см, смочен водой)
 - катод: пояснично-крестцовая область (раздвоен, 10% раствор калия йодида)
 - вагинальный электрод: одноразовый, смоченный 1% раствором калия йодида

- сила тока: от 12 до 32 мА (по ощущениям пациентки)
- продолжительность: от 6 до 20 минут
- курс: 15 процедур, ежедневно (перед УЗ-терапией)

Группа сравнения (n=51):

1. Стандартный гистероскопический адгезиолизис
2. Циклическая гормонотерапия:

- Трансдермальная эстрогенотерапия
- Микронизированный прогестерон во 2-ю фазу менструального цикла

Методы оценки эффективности

Через 3 месяца после окончания терапии проводилась контрольная офисная гистероскопия ("Second-look") с целью оценки состояния полости матки и выявления рецидивов адгезивного процесса. С целью объективизации результатов все гистероскопии выполнялись двумя врачами-экспертами с использованием линзового мини-эндоскопа 2,7 мм с углом обзора 105 градусов, оснащенного двухканальным рабочим зондом 4,5 мм внешнего диаметра (Karl Storz, Германия). Гистероскопия проводилась в фолликулярную фазу менструального цикла (7-12 день).

Методы статистического анализа

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием комплексного подхода, включающего параметрические и непараметрические методы анализа. Для хранения и организации информации использовалась программа Microsoft Office Excel 2016. Статистические расчеты проводились в IBM SPSS Statistics v.26. Графическое представление результатов выполнялось с помощью Microsoft Office Word и Excel 2016, IBM SPSS Statistics v.26, а также веб-платформ StatTech v. 2.8.8 и Lucidchart.

Оценка нормальности распределения количественных переменных проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка (для выборок $n < 50$) или критерия Колмогорова-Смирнова (для выборок $n > 50$). При нормальном распределении данные представлялись как среднее значение \pm стандартное отклонение с указанием 95% доверительного интервала. При распределении, отличном от нормального, данные представлялись в виде медианы с указанием межквартильного размаха [Q1; Q3].

Для сравнения количественных показателей применялся t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении) или U-критерий Манна-Уитни (при распределении, отличном от нормального).

При анализе качественных признаков использовался критерий χ^2 Пирсона. В случае, когда ожидаемые значения были менее 10, применялся точный критерий Фишера. Для многопольных таблиц сопряженности использовался критерий χ^2 Пирсона.

Статистическая значимость различий определялась при $p < 0,05$.

Для оценки связи между категориальными переменными рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считались значимыми, если обе границы ДИ были больше или меньше 1.

Построение прогностической модели осуществлялось методом логистической регрессии с оценкой качества модели по коэффициенту детерминации R^2 Найджелкерка. Диагностическая ценность количественных предикторов оценивалась с помощью ROC-анализа. Оптимальные пороговые значения определялись по максимальному значению индекса Юдена с учетом чувствительности и специфичности.

ГЛАВА 3. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ВНУТРИМАТОЧНЫМИ СИНЕХИЯМИ

3.1 Медико-социальный портрет и состояние репродуктивного здоровья женщин с внутриматочными синехиями

В ходе статистического анализа был определен возраст пациенток изучаемых групп с внутриматочными синехиями на момент включения в исследование. Медианный возраст пациенток с рецидивирующими внутриматочными синехиями составил 37,36 года ($Q_1 - Q_3$: 32,54 – 38,84), а пациенток с впервые выявленными адгезиями 35 лет ($Q_1 - Q_3$: 33,07 – 36,27) (Рисунок 3.1.1).



Рисунок 3.1.1 – Возрастное распределение пациенток изучаемой когорты

Таким образом, медиана возраста была на 2 года ниже в группе контроля в сравнении с основной группой, однако статистически значимые различия установлены не были ($p = 0,063$).

При анализе индекса массы тела (ИМТ) у пациенток изучаемой когорты были выявлены статистически значимые различия между всеми тремя исследуемыми группами ($p < 0,05$). У пациенток с рецидивом ВМС средний ИМТ составил 23,72 кг/м² (95% ДИ: 20,98 – 25,77), в то время как в группе с первичными синехиями

средний ИМТ был ниже и составил 22,49 кг/м² (95% ДИ: 20,83 – 23,11), в контрольной группе – 22,1 кг/м² (95% ДИ: 21,6 - 22,6) (Рисунок 3.1.2).

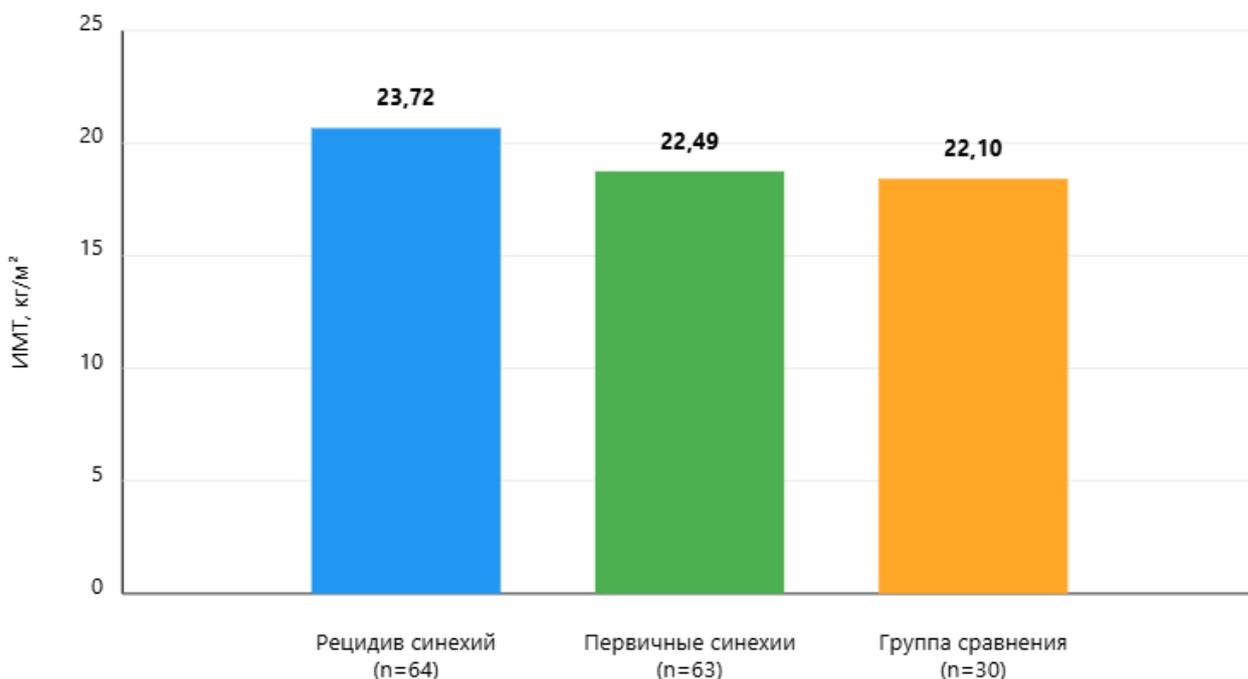


Рисунок 3.1.2 – Индекс массы тела пациенток изучаемой когорты

Эти данные свидетельствуют о том, что у пациенток с рецидивирующими внутриматочными синехиями наблюдается тенденция к более высокому ИМТ по сравнению с женщинами, у которых синехии выявлены впервые.

При анализе социально-демографических характеристик женщин с внутриматочными синехиями и группе сравнения не было выявлено статистически значимых различий между группами в отношении уровня образования ($p = 0,998$) и статуса регистрации брака ($p = 0,800$). Во всех трех группах преобладали женщины с высшим образованием: 64,1% в группе с рецидивом, 63,5% в группе с впервые выявленными внутриматочными синехиями и 63,3% в группе сравнения (Таблица 3.1.1). Большинство женщин в трех группах состояли в зарегистрированном браке: 87,5% (56 из 64) в группе с рецидивом, 85,7% (54 из 63) в группе с впервые выявленными внутриматочными синехиями и 83,3% (25 из 30) в группе сравнения.

Таблица 3.1.1 – Распределение женщин изучаемой когорты в зависимости от уровня образования

Уровень образования	Рецидив ВМС (n=64)	Впервые выявленные ВМС (n=63)	Группа сравнения (n=30)	р-значение
Высшее	41 (64,1%)	40 (63,5%)	19 (63,3%)	0,998
Среднее специальное	17 (26,6%)	17 (27,0%)	8 (26,7%)	
Среднее	6 (9,4%)	6 (9,5%)	3 (10,0%)	

Примечание — статистически значимые различия не установлены ($p \geq 0,05$)

Эти данные свидетельствуют о том, что «социальный портрет» пациенток изучаемой когорты: уровень образования и статус регистрации брака не являются факторами, значимо влияющими на риск развития рецидива внутриматочных синехий.

Анализ данных об употреблении алкоголя и курении среди женщин с внутриматочными синехиями выявил интересные закономерности (Таблица 3.1.2).

Таблица 3.1.2 - Вредные привычки пациенток изучаемой когорты

Показатели	Рецидив ВМС (n=64)	Впервые выявленные ВМС (n=63)	Группа сравнения (n=30)	р-значение
Не употребляет алкоголь	56 (87,5%)	54 (85,7%)	27 (90,0%)	$p_1=0,972$; $p_2=0,991$; $p_3=0,806$

Некурящая	25 (39,1%)	40 (63,5%)	23 (76,7%)	$p_1=0,021$; $p_2=0,001$; $p_3=0,301$
Электронные сигареты	22 (34,4%)	12 (19,0%)	4 (13,3%)	
Обычные сигареты	17 (26,6%)	11 (17,5%)	3 (10,0%)	

p_1 - значимость различий между группами рецидива и первичных синехий, p_2 - между группой рецидива и группой сравнения, p_3 - между группой первичных синехий и группой сравнения (так же и далее в таблицах главы)

В отношении употребления алкоголя не было обнаружено статистически значимых различий между группами с рецидивом и впервые выявленными внутриматочными синехиями ($p = 1,000$). В обеих группах лишь около 8% женщин употребляли алкоголь. Однако в отношении курения были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$). При анализе статуса курения выявлены существенные различия: у пациенток с рецидивирующими ВМС доля курящих была значимо выше по сравнению как с группой впервые выявленными внутриматочными синехиями ($p_1 = 0,010$), так и с группой контроля ($p_2 = 0,001$).

При этом статистически значимых различий между пациентками с впервые выявленными внутриматочными синехиями и группой сравнения не обнаружено ($p_3 = 0,301$). В группе с первичными синехиями доля некурящих женщин была значительно выше в 1,6 раза по сравнению с группой с рецидивом синехий. Использование обычных и электронных сигарет было более распространено среди женщин с рецидивом синехий по сравнению с группой с впервые выявленными внутриматочными синехиями (Рисунок 3.1.3).

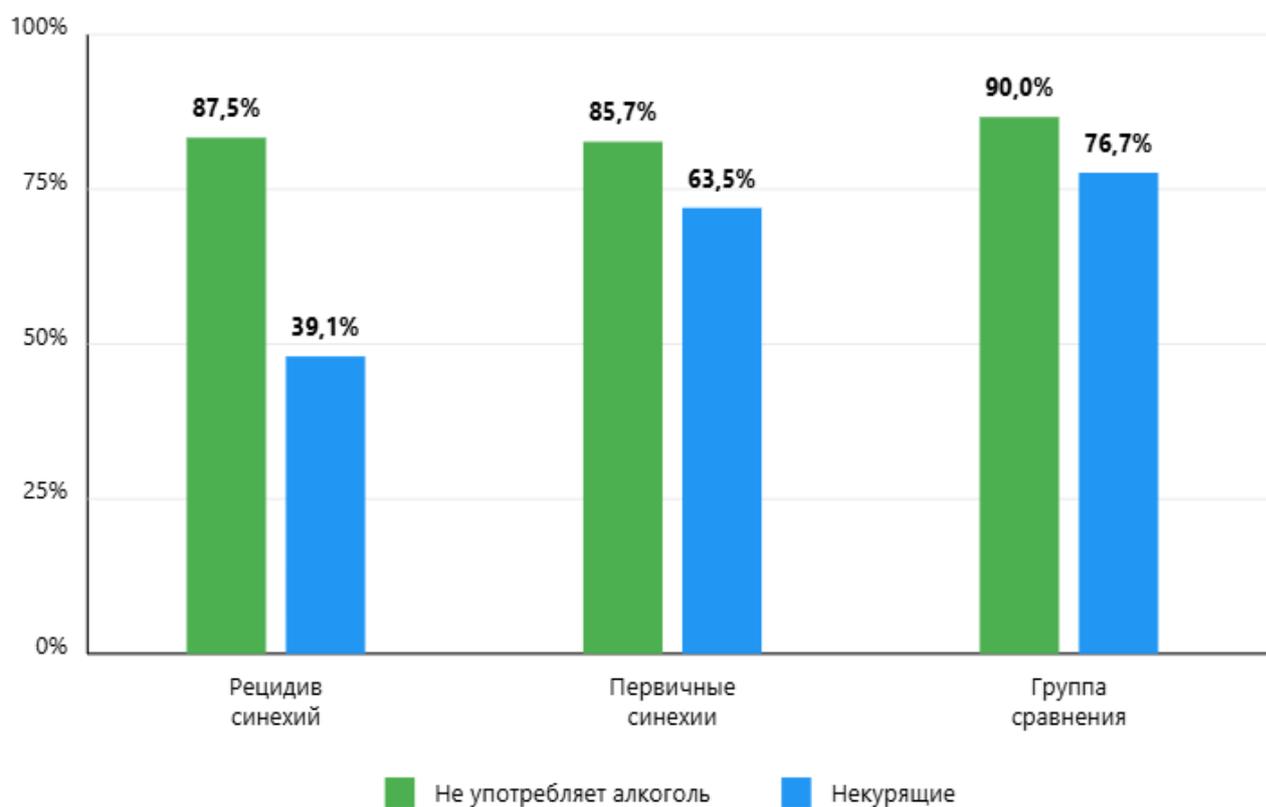


Рисунок 3.1.3 - Распределение пациенток по вредным привычкам (%)

Эти данные позволяют предположить, что курение, особенно использование электронных сигарет, на фоне полисистемной гипоксии может быть ассоциировано с повышенным риском рецидива внутриматочных синехий. В то время как употребление алкоголя не показало значимой связи с риском рецидива, отказ от курения может играть важную роль в профилактике повторного образования синехий. Эти результаты подчеркивают необходимость более тщательного консультирования пациенток о рисках, связанных с курением, в контексте профилактики рецидива внутриматочных синехий.

В ходе исследования был проведен анализ семейного анамнеза пациентов с рецидивирующими и первичными ВМС. Особое внимание было уделено наличию у родственников первой линии трех групп заболеваний: сердечно-сосудистой системы, соединительной ткани и онкологических патологий. Результаты анализа представлены в Таблице 3.1.3.

Таблица 3.1.3 – Семейный анамнез пациенток изучаемых групп.

Заболевания у родственников 1 линии родства	Рецидив ВМС (n=64)	Впервые выявленные ВМС (n=63)	Группа сравнения (n=30)	p
Сердечно-сосудистые заболевания	19 (29,7%)	21 (33,3%)	9 (30,0%)	$p_1=0,658$; $p_2=0,190$; $p_3=0,180$
Соединительной ткани	20 (31,2%*)	8 (12,7%)	4 (13,3%)	$p_1=0,012^*$; $p_2=0,037$; $p_3=0,255$
Онкология	25 (39,1%)	19 (30,2%)	9 (30,0%)	$p_1=0,292$; $p_2=0,130$; $p_3=0,191$

Примечание — *различия показателей статистически достоверны ($p < 0,05$)

Анализ данных выявил интересные закономерности в отношении семейного анамнеза пациенток с различными клиническими формами внутриматочных синехий. Наиболее значимые различия между группами наблюдались в отношении заболеваний соединительной ткани у родственников первой линии. Статистически достоверная разница ($p < 0,05$) указывает на потенциальную связь между наследственной предрасположенностью к болезням соединительной ткани и риском развития рецидивирующих синехий (31,2% против 12,7%, соответственно, $p_1=0,012$).

В ходе исследования были определены структура и распространенность экстрагенитальных заболеваний среди пациенток изучаемой когорты, представленные в Таблице 3.1.4.

Таблица 3.1.4 - Структура и общая распространенность экстрагенитальных заболеваний среди пациенток изучаемой когорты

Показатели	Рецидив ВМС (n=64)	Впервые выявленные ВМС (n=63)	Группа сравнения (n=30)	р-значение
Заболевания желудочно-кишечного тракта (K29, K80)	13 (20,3%)	18 (28,6%)	6 (20,0%)	$p_1=0,279$; $p_2=0,217$; $p_3=0,141$
Ожирение и избыточная масса тела (E65-E68)	18 (28,1%)	4 (6,3%)	2 (6,7%)	$p_1=0,001$; $p_2=0,012$; $p_3=0,340$
Аллергии (T78.4)	22 (34,4%)	17 (27,0%)	8 (26,7%)	$p_1=0,367$; $p_2=0,146$; $p_3=0,197$
Заболевания эндокринной системы (E01–03, E65–68, E10- 14)	26 (40,6%)	5 (7,9%)	3 (10,0%)	$p_1<0,001$; $p_2=0,002$; $p_3=0,280$
Болезни соединительной ткани (M30-M36)	17 (26,6%)	8 (12,7%)	2 (6,7%)	$p_1=0,049$; $p_2=0,017$; $p_3=0,209$
Миопия (H 52.1)	2 (3,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	$p_1=0,496$; $p_2=1,000$; $p_3=1,000$
Заболевания CCC (I11, I83)	10 (15,6%)	13 (20,6%)	5 (16,7%)	$p_1=0,464$; $p_2=0,898$; $p_3=0,656$

Заболевания нервной системы (M42, M51)	4 (6,2%)	1 (1,6%)	1 (3,3%)	$p_1=0,365$; $p_2=0,671$; $p_3=0,544$
--	----------	----------	----------	---

Примечание — *различия показателей статистически достоверны ($p < 0,05$)

Анализ структуры и распространенности экстрагенитальных заболеваний среди пациенток с ВМС выявил ряд статистически значимых различий между сравниваемыми группами (рецидивирующими и впервые выявленными внутриматочными синехиями).

Наиболее выраженные различия наблюдались в распространенности заболеваний эндокринной системы (E01–03, E65–68, E10-14), которые значительно чаще встречались в группе с рецидивирующими ВМС ($p < 0,001$). Аналогичная негативная тенденция отмечена для ожирения и избыточной массы тела (E65-E68), также преобладающих среди пациенток с рецидивами ВМС ($p = 0,001$).

Болезни соединительной ткани (M30-M36) также демонстрировали статистически значимое преобладание в группе с рецидивирующими ВМС ($p = 0,049$), что может указывать на потенциальную связь между дефектным фиброгенезом и склонностью к рецидивам внутриматочных адгезий.

Интересно отметить, что распространенность заболеваний желудочно-кишечного тракта (K29, K80), аллергий (T78.4), заболеваний сердечно-сосудистой системы (I11, I83) и нервной системы (M42, M51) не показала статистически значимых различий между группами, что может свидетельствовать об отсутствии прямой связи между этими нозологиями и тенденцией к рецидивированию синехий. Данные результаты подчеркивают важность комплексного подхода к оценке факторов риска рецидивирования внутриматочных синехий, с особым вниманием к эндокринным нарушениям и дисфункциям соединительной ткани. Это может иметь существенное значение для разработки стратегий профилактики и лечения.

В рамках исследования был проведен сравнительный анализ характеристик менструальной функции и возраста коитархе у пациенток с рецидивирующими и впервые выявленными внутриматочными синехиями. Результаты анализа представлены в Таблице 3.1.5.

Таблица 3.1.5 - Характеристики менструальной функции и возраст коитархе пациенток изучаемой когорты

Показатели		Рецидив ВМС (n=64)	Впервые выявленные ВМС (n=63)	Группа сравнения (n=30)	p
Возраст менархе, Ме (Q1 – Q3)		13,00 (13,00 – 14,00)	13,00 (13,00 – 14,00)	13,00 (12,00 – 14,00)	p ₁ =0,965; p ₂ =0,842; p ₃ =0,890
Коитархе, Ме (Q1 – Q3)		18,00 (16,00 – 18,00)	18,00 (16,00 – 18,00)	17,50 (16,00 – 18,00)	p ₁ =1,000; p ₂ =0,756; p ₃ =0,812
Аменорея или нерегулярные менструации		56 (87,5%*)	46 (73,0%)	3 (10,0%*)	p ₁ =0,040; p ₂ <0,001; p ₃ <0,001
Характеристика менструальных выделений	умеренные	14 (21,9%)	5 (7,9%)	22 (73,3%)	p ₁ =0,056; p ₂ <0,001; p ₃ <0,001
	обильные	4 (6,2%)	8 (12,7%)	5 (16,7%)	
	скудные	46 (71,9%)	50 (79,4%)	3 (10,0%)	
Дисменорея		10 (15,6%)	14 (22,2%)	3 (10,0%)	p ₁ =0,342; p ₂ =0,204; p ₃ =0,088

Примечание — *различия показателей статистически достоверны (p < 0,05)

Наиболее значимые различия между группами наблюдались в отношении регулярности менструального цикла. Статистически достоверная разница ($p < 0,05$) указывает на то, что пациентки с рецидивирующими ВМС чаще страдают от аменореи или нерегулярных менструаций по сравнению с группой впервые выявленными внутриматочными синехиями и группой сравнения (87,5% и 73,0% против 10%, соответственно, $p_1 = 0,040$; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,001$). Это может свидетельствовать о более выраженных нарушениях ангиоархитектоники эндометрия у пациенток с как с впервые выявленными, так и с рецидивирующим течением заболевания.

Интересно отметить, что возраст менархе и коитархе не показал статистически значимых различий между группами. Это может указывать на то, что время начала менструаций и половой жизни не играет определяющей роли в развитии рецидивирующих синехий ($p \geq 0,05$).

В отношении характера менструальных выделений наблюдалась тенденция к различиям между группами пациенток с внутриматочными синехиями, хотя и не достигающая уровня статистической значимости. Тем не менее, эти данные могут указывать на потенциальные различия в функциональном состоянии эндометрия у пациенток с рецидивирующими и впервые выявленными внутриматочными синехиями. У большинства пациенток наблюдались скудные менструальные выделения.

Частота дисменореи не показала значимых различий между группами, что может свидетельствовать о том, что болезненность менструаций не является специфическим маркером для рецидивирующих внутриматочных синехий ($p \geq 0,05$).

Полученные результаты подчеркивают важность тщательного мониторинга менструальной функции у пациенток, страдающих ВМС, особенно в контексте выявления высокого риска их рецидивирующего течения.

В ходе настоящего исследования был проведен сравнительный анализ гинекологического анамнеза пациенток с рецидивирующими и впервые

выявленными внутриматочными синехиями, а также женщин группы сравнения. Результаты статистического анализа представлены в Таблице 3.1.6.

Таблица 3.1.6 - Структура и общая распространенность гинекологических заболеваний среди пациенток изучаемой когорты

Показатели	Рецидив ВМС (n=64)	Впервые выявленные ВМС (n=63)	Группа сравнения (n=30)	р- значение
Рецидивирующий вагинит (N76)	18 (28,1%)	5 (7,9%)	2 (6,7%)	$p_1=0,003$; $p_2=0,012$; $p_3=0,323$
Бесплодие (N97)	26 (40,6%)	5 (7,9%)	1 (3,3%)	$p_1<0,001$; $p_2<0,001$; $p_3=0,277$
Заболевания шейки матки (N72, N86)	35 (54,7%)	36 (57,1%)	8 (26,7%)	$p_1=0,781$; $p_2=0,007$; $p_3=0,004$
Наличие родов в анамнезе (O80-O84)	30 (46,9%)	36 (57,1%)	16 (53,3%)	$p_1=0,247$; $p_2=0,148$; $p_3=0,166$
Наличие полипов эндометрия в анамнезе (N84.0)	29 (45,3%)	13 (20,6%)	2 (6,7%)	$p_1=0,003$; $p_2<0,001$; $p_3=0,058$
Морфологически верифицированный хронический эндометрит в анамнезе (N71.1)	49 (76,6%)	15 (23,8%)	3 (10,0%)	$p_1<0,001$; $p_2<0,001$; $p_3=0,068$

Примечание — *различия показателей статистически достоверны ($p < 0,05$)

В ходе настоящего анализа было установлено, что наиболее выраженные различия наблюдались в отношении наличия морфологически верифицированного хронического эндометрита (ХЭ) в анамнезе. Статистически достоверная разница ($p < 0,001$) указывает на значимо более высокую частоту ХЭ у пациенток с рецидивирующими внутриматочными адгезиями (76,6% против 23,8% и 10%, соответственно, $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_3 = 0,068$). Это может свидетельствовать о ключевой роли персистирующего, аномального, хронического воспаления эндометрия в патогенезе рецидивирующих ВМС.

В настоящем исследовании выявлена статистически значимая разница ($p < 0,001$) в частоте выявления бесплодия между изученными группами. Итак, пациентки с рецидивирующими ВМС значимо чаще страдали от бесплодия маточного происхождения (неудач имплантации) (40,6% против 7,9% и 3,3%, соответственно, $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_3 = 0,277$), что подчеркивает еще большую актуальность проблемы и ее негативное влияние на репродуктивную функцию. Интересно отметить, что такие факторы как: рецидивирующий вагинит (28,1% против 7,9% и 6,7%, соответственно, $p_1 = 0,003$; $p_2 = 0,012$; $p_3 = 0,323$) и наличие указаний в анамнезе эндометриальных полипов (45,3% и 20,6%, против 6,7%, соответственно, $p_1 = 0,003$; $p_2 < 0,001$; $p_3 = 0,058$) также показали статистически значимые различия ($p < 0,05$) между изученными группами, с достоверно высокой частотой в группе пациенток, страдающих от рецидивирующих ВМС. Это может указывать на мультифакториальный и полигенный характер дисфункций репродуктивной системы у пациенток изучаемой когорты.

В то же время, частота доброкачественных заболеваний шейки матки и наличие родов в анамнезе не показали статистически значимых различий между изученными группами. Это может свидетельствовать о том, что данные факторы не являются триггерами в развитии рецидивирующих ВМС.

Полученные результаты подчеркивают многофакторность патогенеза рецидивирующих ВМС и важность комплексного подхода как в их диагностике, так и к лечению. Особое внимание следует уделять выявлению и лечению хронического эндометрита, а также профилактике инфертильности,

ассоциированной внутриматочными альтерациями у пациенток изучаемой когорты.

В рамках исследования был проведен сравнительный анализ хирургических вмешательств в анамнезе у пациенток с рецидивирующими и впервые выявленными внутриматочными синехиями. Результаты анализа представлены в Таблице 3.1.7.

Таблица 3.1.7 – Гинекологические хирургические вмешательства в анамнезе пациенток изучаемой когорты

Показатели в анамнезе	Рецидив ВМС (n=64)	Впервые выявленные ВМС(n=63)	Группа сравнения (n=30)	р- значение
Хирургические аборты	14 (21,9%)	4 (6,3%)	1 (3,3%)	$p_1=0,020$; $p_2=0,015$; $p_3=0,344$
Повторные РДВ	50 (78,1%)	32 (50,8%)	4 (13,3%)	$p_1=0,001$; $p_2<0,001$; $p_3<0,001$
Операция кесарево сечение	23 (35,9%)	13 (20,6%)	5 (16,7%)	$p_1=0,056$; $p_2=0,032$; $p_3=0,205$
Гистерорезектоскопия с использованием монополярной энергии	24 (38,1%)	11 (17,2%)	0 (0,0%)	$p_1=0,008$; $p_2<0,001$; $p_3=0,010$
Миомэктомии	37 (57,8%)	20 (31,7%)	2 (6,7%)	$p_1=0,003$; $p_2<0,001$; $p_3=0,005$

Примечание — *различия показателей статистически достоверны ($p < 0,05$)

Наиболее выраженные различия наблюдались в отношении наличия повторных отдельно диагностических выскабливаний слизистой полости матки (РДВ) в связи необходимостью удаления остатков продуктов плодного зачатия в анамнезе. Статистически достоверная разница ($p < 0,01$) указывает на значительно более высокую частоту повторных РДВ у пациенток с рецидивирующими ВМС. Это еще раз подчеркивает потенциальную роль травматизации эндометрия (в ходе агрессивных внутриматочных вмешательств) в патогенезе рецидивирующих ВМС.

Следует отметить, что наличие хирургических аборт в анамнезе (21,9% против 6,3% и 3,3%, соответственно, $p_1 = 0,020$; $p_2 = 0,015$; $p_3 = 0,344$) также показало статистически значимые различия ($p < 0,05$), с более высокой частотой в группе пациенток с рецидивирующими ВМС. Это может указывать на кумулятивный эффект хирургических вмешательств на травматизацию полости матки (нарушения ангиоархитектоники эндометрия и соединительной маточной зоны) в развитии рецидивирующих ВМС. Миомэктомия и гистерорезектоскопия с использованием монополярной энергии в анамнезе (на основании данных из представленной первичной медицинской документации: выписки из истории болезней) также продемонстрировали статистически значимые различия ($p < 0,01$) между группами, с более высокой частотой у пациенток с рецидивирующими ВМС. Это может свидетельствовать о том, что любые/обширные хирургические вмешательства на или в полости матки могут способствовать развитию внутриматочных адгезий, в том числе и рецидивирующих ВМС. В то же время в ходе анализа представленных данных, частота операций кесарева сечения в анамнезе не показала статистически значимых различий между группами, хотя наблюдалась тенденция к более высокой частоте в когорте пациенток с рецидивирующими ВМС ($p = 0,056$). Полученные результаты подчеркивают важность минимизации травматических вмешательств в полости матки для профилактики развития и рецидивирования ВМС. Особое внимание следует уделять пациенткам с неоднократными РДВ, хирургическими абортами и миомэктомиями (независимо от доступа) в анамнезе, особенно в группе повышенного риска по рецидивированию ВМС. Результаты расчета анамнестических предикторов методом отношения шансов (ОШ), представленные

в Таблице 3.1.8, позволяют оценить вклад отдельных клиничко-анамнестических и социальных факторов в развитие и реализацию рецидивирующих ВМС.

Таблица 3.1.8 – Клиничко-анамнестические предикторы рецидива внутриматочных синехий

Предиктор	ОШ	95% ДИ
Верифицированный ХЭ в анамнезе	10,450	4,672 – 23,372
Заболевания эндокринной системы	7,930	2,814 – 22,339
Бесплодие	7,930	2,814 – 22,339
Ожирение и избыточная масса тела	5,770	1,824 – 18,246
Рецидивирующий вагинит	4,540	1,579 – 13,051
Хирургические аборты	4,130	1,279 – 13,336
Повторные РДВ	3,460	1,638 – 7,312
Наличие полипов эндометрия в анамнезе	3,190	1,463 – 6,958
Заболевания соединительной ткани у родственников	3,130	1,275 – 7,686
Миомэктомии	2,950	1,437 – 6,056
Гистерорезектоскопия с использованием монополярной энергии	2,840	1,259 – 6,403
Курение	2,710	1,323 – 5,551
Аменорея или нерегулярные менструации	2,590	1,080 – 6,209

Примечание — *различия показателей статистически достоверны ($p < 0,05$)

Проведенный статистический анализ выявил ряд факторов, ассоциированных с риском рецидивирования ВМС после предшествующего внутриматочного адгезиолизиса.

Наиболее значимым предиктором оказался верифицированный хронический эндометрит в анамнезе, шансы которого были в 10,45 раза выше в группе пациенток, страдающих рецидивирующими ВМС (ОШ 10,45; 95% ДИ 4,672 – 23,372). Это указывает на то, что хроническое и персистирующее аномальное воспаление эндометрия является триггером рецидивирующего течения спаечного процесса в полости матки. Другими немаловажными факторами риска являются заболевания эндокринной системы и бесплодие, повышающие шансы рецидива ВМС почти в 8 раз (ОШ 7,93; 95% ДИ 2,814 – 22,339 для обоих факторов). Это свидетельствует о том, что нарушения гормонального гомеостаза и дисфункция репродуктивной функции могут оказывать существенный вклад в рецидивировании ВМС. Ожирение и избыточная масса тела также ассоциировались с повышенным риском рецидива данного заболевания (ОШ 5,77; 95% ДИ 1,824 – 18,246), что может указывать на значимость метаболических нарушений, процессов ремоделирования и регенерации эндометрия. Рецидивирующий вагинит (ОШ 4,54; 95% ДИ 1,579 – 13,051) и хирургические аборт в анамнезе (ОШ 4,13; 95% ДИ 1,279 – 13,336) также значительно повышают риск рецидивирующего течения ВМС. Следует отметить, что повторные выскабливания полости матки (ОШ 3,46; 95% ДИ 1,638 – 7,312), наличие полипов эндометрия, в частности полипэктомии (методом кюретажа) в анамнезе (ОШ 3,19; 95% ДИ 1,463 – 6,958) и заболевания соединительной ткани у родственников первой линии родства (ОШ 3,13; 95% ДИ 1,275 – 7,686) также ассоциированы с повышенным риском рецидива данного заболевания. Эти данные подчеркивают важность комплексного, персонифицированного подхода к профилактике рецидивов ВМС, включающего не только хирургическое лечение в рамках традиционного адгезиолизиса, но и коррекцию эндокринных и метаболических нарушений, терапию хронических воспалительных процессов и минимизацию травматических вмешательств на эндометрии.

3.2 Результаты гистероскопического исследования пациенток с внутриматочными синехиями

В ходе гистероскопического исследования оценена значимость ключевого эндоскопического признака аномального воспаления полости матки как: наличие микрополипоза эндометрия в группах с рецидивирующими и впервые выявленными внутриматочными синехиями (Таблица 3.2.1).

Таблица 3.2.1 – Сравнительная характеристика наличия микрополипоза эндометрия у пациенток с рецидивирующими и впервые выявленными внутриматочными синехиями

Группа	Микрополипы эндометрия отсутствуют	Микрополипы эндометрия верифицированы	p
Рецидив ВМС (n=64)	49 (76,6%)	15 (23,4%)	0,035*
Впервые выявленные ВМС (n=63)	57 (90,5%)	6 (9,5%)	

Примечание — *различия показателей статистически достоверны ($p < 0,05$)

Распределение пациенток по наличию микрополипов эндометрия значимо различалось между группами пациенток изучаемых когорт. В группе пациенток с рецидивирующими ВМС микрополипы выявлялись статистически значимо чаще ($p < 0,05$) - в 2,5 раза ($p = 0,035$), чем в группе с впервые выявленными внутриматочными адгезиями. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что наличие микрополипов эндометрия является одним из факторов риска рецидивирующего течения ВМС, после предшествующего адгезиолизиса. Возможно, микрополипы эндометрия указывают на более выраженное воспаление и аномальную пролиферацию клеток эндометрия при рецидивирующем течении

указанной болезни. Кроме того, их развитие может иметь общие патогенетические механизмы с рецидивом ВМС. Полученные результаты требуют дальнейшего изучения о вкладе микрополипов эндометрия в рецидивировании ВМС.

Между тем, Таблица 3.2.2 демонстрирует распределение пациенток изучаемой когорты на основании результатов гистероскопического исследования, в зависимости от наличия атрофии эндометрия, особенно в группах с рецидивирующими впервые выявленными внутриматочными адгезиями.

Таблица 3.2.2 – Сравнительная характеристика атрофии эндометрия у пациенток с рецидивирующими и впервые выявленными внутриматочными синехиями

Группа	Атрофия эндометрия присутствует	Атрофия эндометрия верифицирована	p
Рецидив ВМС (n=64)	15 (23,4%)	49 (76,6%)	0,011*
Впервые выявленные ВМС (n=63)	4 (6,3%)	59 (93,7%)	

Примечание — *различия показателей статистически достоверны ($p < 0,05$)

В ходе гистероскопического исследования атрофия эндометрия статистически значимо чаще ($p < 0,05$) регистрировалась в 3,7 раза в группе с рецидивирующими ВМС по сравнению с группой впервые выявленными внутриматочными адгезиями ($p = 0,011$). Полученные данные могут свидетельствовать о более выраженных дистрофических изменениях эндометрия при рецидивирующем течении данного заболевания. Возможно, атрофия является одним из гистологических маркеров хронического воспалительного процесса в эндометрии, что и приводит к повторному формированию/рецидивированию ВМС.

Требуются дальнейшие высококачественные исследования на большой/репрезентативной выборке, оценивающие вклад эндометриальной гипоплазии/атрофии и ишемии в патогенезе рецидивирующих внутриматочных ВМС.

В ходе гистероскопического исследования оценена частота встречаемости диффузной гиперемии эндометрия у пациенток изучаемой когорты (Таблица 3.2.3).

Таблица 3.2.3 – Частота выявления диффузной гиперемии эндометрия у пациенток с рецидивирующими и впервые выявленными внутриматочными синехиями

Группа	Диффузная гиперемия отсутствует	Диффузная гиперемия верифицирована	p
Рецидив ВМС (n=64)	41 (64,1%)	23 (35,9%)	0,033*
Впервые выявленные ВМС (n=63)	51 (81,0%)	12 (19,0%)	

Примечание — *различия показателей статистически достоверны ($p < 0,05$)

Небезынтересным оказалась оценка гистероскопического симптома как: диффузная гиперемия эндометрия, которая (в 1,9 раза) значимо чаще ($p < 0,05$) регистрировалась в группе пациенток, страдающих рецидивирующими ВМС, по сравнению с впервые выявленными внутриматочными адгезиями, различия статистически значимы ($p = 0,033$).

Полученные данные могут указывать на более выраженное субклиническое воспаление эндометрия при рецидивирующем течении заболевания. Возможно, диффузная гиперемия является одним из маркеров хронического эндометрита, что и обуславливает реализацию рецидивирующего течения внутриматочных адгезий. Требуется дальнейшее изучение патогенетической роли диффузной гиперемии эндометрия с позиций персистирующего аномального воспаления базального эндометриального компартмента в генезе рецидивирования ВМС.

В ходе гистероскопического исследования проанализирована вовлеченность полости матки в спаечный процесс (признаки корпорального фиброза) у пациенток изучаемой когорты (Таблица 3.2.4).

Таблица 3.2.4 – Сравнительная оценка степени вовлеченности адгезивного процесса в полости матки в спаечный процесс (корпоральный фиброз) у пациенток с рецидивирующими и впервые выявленными внутриматочными синехиями

Группа	Вовлеченность <30%	Вовлеченность 30-60%	Вовлеченность >60%	p
Рецидив ВМС (n=64)	31 (48,4%)	18 (28,1%)	15 (23,4%)	0,018*
Впервые выявленные ВМС (n=63)	42 (66,7%)	17 (27,0%)	4 (6,3%)	

Примечание — *различия показателей статистически достоверны ($p < 0,05$)

Итак, следует подчеркнуть, что в группе с рецидивирующими ВМС достоверно ($p < 0,05$) чаще отмечалась высокая (более 60%) степень вовлеченности адгезивного процесса в полости матки в спаечный процесс по сравнению пациентками с впервые выявленными внутриматочными адгезиями (в 3,7 раза, 23,4% против 6,3%, $p = 0,018$), что наглядно отражено в диаграмме (Рисунок 3.2.1).

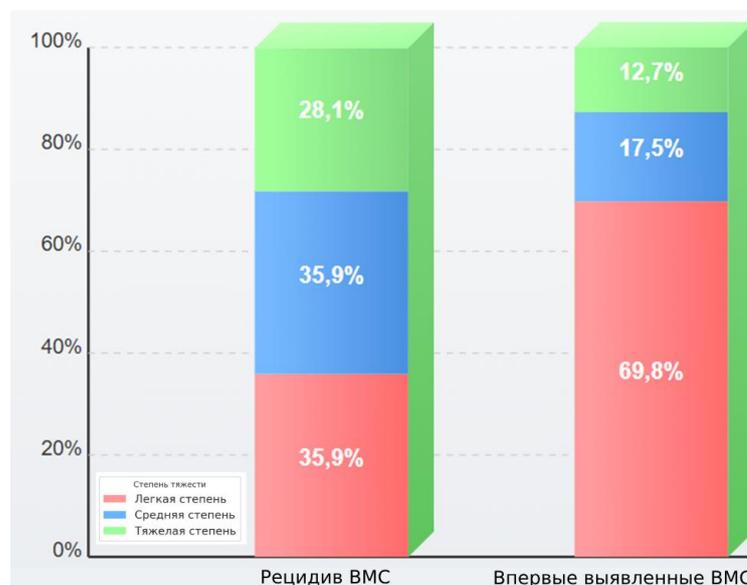


Рисунок 3.2.1 – Оценка степени вовлеченности полости матки в спаечный процесс (корпоральный фиброз) у пациенток изучаемой когорты

Это может свидетельствовать о более диффузном и обширном характере адгезивного поражения полости матки при рецидивирующем течении данного заболевания. Полученные данные указывают на необходимость тщательной интраоперационной оценки распространенности внутриматочных адгезий для выбора адекватной хирургической тактики, а самое главное: профилактики рецидивов.

Не менее важным оказалась, в ходе гистероскопического исследования оценка интраоперационной визуализации устьев маточных труб у пациенток изучаемой когорты, что наглядно отражена ниже в таблице (Таблица 3.2.5).

Таблица 3.2.5 – Сравнительная гистероскопическая оценка частоты интраоперационной визуализации устьев маточных труб (МТ) у пациенток с рецидивирующими и первичными внутриматочными синехиями

Группа	Устья МТ визуализируются	Устья МТ не визуализируются	р
Рецидив ВМС (n=64)	36 (56,2%)	28 (43,8%)	0,010*
Впервые выявленные ВМС (n=63)	49 (77,8%)	14 (22,2%)	

Примечание — *различия показателей статистически достоверны ($p < 0,05$)

Интересным оказался факт о том, что когорте пациенток с рецидивирующими синехиями достоверно ($p < 0,05$) реже отмечалась визуализация устьев маточных труб по сравнению с группой впервые выявленными внутриматочными адгезиями (в 1,4 раза, 43,8% против 22,2%, соответственно $p = 0,01$). Это может быть обусловлено с более выраженным распространением внутриматочного адгезивного процесса на область устьев маточных труб при рецидивирующем течении заболевания. Данный результат имеет важное практическое значение для выбора объема оперативного вмешательства, послеоперационного ведения

пациенток и оценки прогноза восстановления фертильности с точки зрения повышения вероятности неудач имплантации и имплантационной несостоятельности эндометрия у пациенток с рецидивирующими внутриматочными синехиями.

Не безынтересным оказалась, в ходе гистероскопического исследования оценка выраженности фиброза перешеечного отдела матки (истмический фиброз) у пациенток изучаемой когорты (Таблица 3.2.6).

Таблица 3.2.6 – Сравнительная оценка частоты истмического фиброза в полости матки у пациенток с рецидивирующими и впервые выявленными синехиями

Группа	Истмический фиброз отсутствует	Истмический фиброз верифицирован	Р
Рецидив ВМС (n=64)	43 (67,2%)	21 (32,8%)	0,003*
Впервые выявленные ВМС (n=63)	56 (88,9%)	7 (11,1%)	

*Примечание — *различия показателей статистически достоверны ($p < 0,05$)*

Следует отметить, что частота встречаемости истмического фиброза в полости матки, а именно фиброз перешеечного отдела матки значимо чаще ($p < 0,05$) в 3,0 раза регистрировался в группе с рецидивирующими внутриматочными адгезиями по сравнению группой с впервые выявленными синехиями (32,8% против 11,1%, соответственно, $p=0,003$). Это может указывать на большую распространенность и выраженность спаечного процесса при рецидивирующем течении заболевания. Данный результат имеет важное практическое значение для выбора объема оперативного вмешательства и необходимости использования превентивных стратегий в послеоперационном периоде пациенток с рецидивирующими внутриматочными синехиями.

В ходе настоящего исследования была проанализирована суммарная частота степени тяжести адгезивно-фиброзных поражений эндометрия, у пациенток изучаемой когорты (Таблица 3.2.7).

Таблица 3.2.7 – Сравнительная гистероскопическая оценка степени тяжести адгезивно-фиброзных поражений эндометрия у пациенток с рецидивирующими и впервые выявленными синехиями

Группа	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень	Р
Рецидив ВМС (n=64)	23 (35,9%)	23 (35,9%)	18 (28,1%)	<0,001*
Впервые выявленные ВМС (n=63)	44 (69,8%)	11 (17,5%)	8 (12,7%)	

Примечание — *различия показателей статистически достоверны ($p < 0,05$)

Итак, важно отметить, что в ходе гистероскопического исследования у пациенток с рецидивирующими внутриматочными синехиями достоверно ($p < 0,05$) реже встречалась легкая (в 1,9 раза, 35,9% против 69,8%, соответственно, $p < 0,001$) и значимо ($p < 0,05$) чаще - тяжелая (в 2,2 раза, 28,1% против 12,7%, соответственно, $p < 0,005$) степень поражения эндометрия по сравнению с группой впервые выявленными адгезиями ($p < 0,001$), что ярко продемонстрировано на Рисунке 3.2.2. Это свидетельствует о более выраженных и распространенных адгезивно-фиброзных изменениях эндометрия при рецидивирующем течении заболевания. Полученные данные имеют прогностическое значение для оценки возможных перспектив восстановления фертильности с учетом высоких рисков имплантационной несостоятельности эндометрия у пациенток с рецидивирующими внутриматочными синехиями.



Рисунок 3.2.2 – Распределение степени тяжести адгезивно-фиброзных поражений эндометрия у пациенток изучаемой когорты

На основании полученных данных в ходе гистероскопического исследования с использованием бинарного исхода были рассчитаны отношения шансов (ОШ), представленные в Таблице 3.2.8, позволяют оценить вклад отдельных факторов в развитие рецидивирующих ВМС.

Таблица 3.2.8 – Гистероскопические предикторы рецидива внутриматочных синехий

Предиктор	ОШ	95% ДИ
Атрофия эндометрия	4,515	1,396 – 14,638
Частичная/полная облитерация истмического отдела полости матки	3,906	1,521 – 10,010
Микрополипоз эндометрия	2,908	1,047 – 8,065
Отсутствие визуализации устьев маточных труб (билатерально)	2,722	1,258 – 5,882
Наличие диффузной гиперемии эндометрия	2,384	1,060 – 5,348
Тяжелая степень адгезивно-фиброзных поражений полости матки	2,153	1,150 – 4,310

Примечание — *различия показателей статистически достоверны ($p < 0,05$)

Проведенный анализ выявил ряд гистероскопических факторов, ассоциированных с риском рецидивирования внутриматочных синехий после предшествующего адгезиолизиса. Наиболее значимым предиктором оказалась атрофия эндометрия, шансы которой были почти в 4,5 раза выше в группе рецидивирующих синехий, в сравнении с впервые выявленными внутриматочными адгезиями. Это указывает на то, что выраженные как воспалительные, так и дистрофические изменения эндометрия могут предрасполагать к рецидиву спаечного процесса в полости матки. Еще одним не менее важным фактором риска является частичная или полная облитерация истмического отдела матки, повышающая шансы рецидива почти в 4,0 раза. Это свидетельствует о том, что при рецидивирующем течении болезни наблюдается более выраженное распространение синехий на перешеечную область. Наличие микрополипов, отсутствие визуализации устьев маточных труб (билатерально), диффузная гиперемия и тяжелая степень синехий также ассоциировались с повышенным риском рецидива заболевания.

Таким образом, полученные данные имеют важное прогностическое значение для оценки риска рецидива внутриматочных синехий и оптимизации тактики наблюдения и лечения пациенток с данной нозологией.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЙ ЭНДОМЕТРИЯ

Морфологический этап исследования проведен на базе НИИ морфологии человека им. ак. А.П. Авцына «ФГБНУ РНЦХ им. ак. Б.В.Петровского» (директор, заведующая лабораторией клинической морфологии – заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Л.М. Михалева). Целью исследования являлось расширение представлений о патогенезе и выявление морфологических и ИГХ предикторов рецидива внутриматочных синехий у пациенток репродуктивного возраста. С целью анализа полученных результатов в ходе патоморфологического и иммуногистохимического исследования, было проведено сопоставление данных с аналогичными показателями группы сравнения/морфологического контроля (n=30), в которую вошли пациентки, не имеющие верифицированного диагноза «N85.6 Внутриматочные синехии».

4.1 Результаты морфологического исследования

Морфологическое исследование биоптатов выявило ряд характерных изменений, ассоциированных с наличием внутриматочных синехий. Результаты анализа частоты выявления различных патологических изменений в эндометрии у пациенток с рецидивирующими синехиями, первичными синехиями и в группе сравнения представлены в Таблице 4.1.1.

Таблица 4.1.1 - Морфологические изменения в эндометрии при рецидивирующих и с впервые выявленными внутриматочными синехиями

Показатель	Рецидив ВМС (n=64)	Впервые выявленные ВМС (n=63)	р
Отложения коллагена вокруг желез, n (%)	14 (21,9)	3 (4,8)	0,014*
Диффузный фиброз стромы, n (%)	15 (23,4)	4 (6,3)	0,014*

Продолжение Таблицы 4.1.1

Очаговый фиброз стромы, n (%)	30 (46,9)	9 (14,3)	<0,001*
Склеротические изменения и утолщение спиральных артерий, n (%)	22 (34,4)	9 (14,3)	0,017

Примечание — *различия показателей статистически достоверны ($p < 0,05$)

Анализ патоморфологических изменений в эндометрии выявил следующие статистически значимые различия между группами. Отложения коллагена вокруг маточных желез встречались значимо чаще ($p < 0,05$) (в 4,6 раза) в биоптатах пациенток с рецидивирующим течением ВМС, по сравнению с группой с впервые выявленными внутриматочными адгезиями и полностью отсутствовали в группе морфологического сравнения. Диффузный фиброз стромы также преобладал в биоптатах пациенток с рецидивирующим течением ВМС, и выявлялся значимо чаще ($p < 0,05$) (в 3,7 раз), чем при впервые выявленными внутриматочными адгезиями, и отсутствовал в морфологическом контроле (группа сравнения). Очаговый фиброз стромы демонстрировал сходную тенденцию, проявляясь у почти половины (46,9%) пациенток с рецидивом ВМС, что в 3,3 раза превышало частоту в группе с впервые выявленными внутриматочными адгезиями и отсутствовал в группе морфологического сравнения. Утолщение и склероз стенок спиральных артерий, свидетельствующие о развитии гипоксии, проводящей к нарушению кровоснабжения, встречались преимущественно при рецидивирующем течении ВМС - в 2,4 раза чаще, чем с биоптатах группы с впервые выявленными внутриматочными адгезиями; данные морфологические изменения стенок спиральных артерий не были выявлены в группе сравнения. Статистический анализ подтвердил высокую значимость различий между анализируемыми группами по всем изученным патоморфологическим параметрам ($p < 0,001$). Эти данные указывают на более выраженные фибротические изменения и нарушения кровоснабжения эндометрия при рецидивирующих внутриматочных адгезиях по сравнению с биоптатами полученных у пациенток, с впервые выявленными

внутриматочными синехиями и морфологическим контролем.

Для более наглядной демонстрации выявленных патоморфологических изменений в эндометрии при внутриматочных синехиях ниже приводятся репрезентативные микрофотографии, иллюстрирующие микроскопические изменения в эндометрии (Рисунок 4.1).



Рисунок 4.1 - Морфологическая картина эндометрия средней стадии фазы пролиферации пациенток из сравниваемых групп (А - с рецидивирующими синехиями, В - с впервые выявленными внутриматочными синехиями, С – без внутриматочных адгезий), окраска гематоксилином и эозином, х200

При окраске гематоксилином и эозином у пациенток основной группы отмечались участки отложения коллагена вокруг желез с сужением их просвета, очаговый фиброз стромы с формированием грубых фиброзных тяжей и узлов среди менее измененных участков стромы, выраженные склеротические изменения спиральной артерии с утолщением стенки сосуда и сужением его просвета, свидетельствующие о нарушениях кровоснабжения эндометрия (Рисунок 4.1А).

4.2 Результаты иммуногистохимического исследования

Одним из перспективных молекулярных маркеров, потенциально ассоциированных с персистирующим аномальным воспалением и развитием внутриматочных синехий, является экспрессия CD138 (синдекан-1). Этот трансмембранный протеогликан участвует в ряде клеточных процессов, включая пролиферацию, адгезию, миграцию и ангиогенез. Для оценки роли CD138 в патогенезе развития синехий эндометрия было проведено иммуногистохимическое исследование его экспрессии в биоптатах эндометрия. Результаты оценки

экспрессии CD138 в исследуемых группах представлены в Таблице 4.2.1.

Таблица 4.2.1 - Экспрессия CD138 в эндометрии пациенток сравниваемых групп

	CD138, Me	Q ₁ - Q ₃
Рецидив ВМС (n=64)	3,00	1,75 - 4,00
Впервые выявленные ВМС (n=63)	1,00	0,00 - 2,00
Группа сравнения (n=30)	0,00	0,00 - 0,00
p	< 0,001 p _{Первичные – Рецидив} < 0,001 p _{Морф. контроль – Рецидив} < 0,001	

Примечание — *различия показателей статистически достоверны (p < 0,001)

Анализ иммуногистохимической экспрессии CD138 в эндометрии выявил наибольший ее уровень в биоптатах пациенток с рецидивирующими внутриматочными синехиями, свидетельствующий о наличии персистирующего хронического аномального воспаления в эндометрии, играющего ведущую роль в их генезе. Медиана экспрессии именно в этой группе была значимо (p < 0,05) выше (в 3,0 раза), в сравнении с биоптатами полученных у пациенток, с впервые выявленными внутриматочными синехиями и практически полностью отсутствовала в группе морфологического сравнения. Небезынтересен факт о том, что в биоптатах пациенток с впервые выявленными синехиями уровень экспрессии CD138 также превышал значения морфологического контроля, однако был существенно ниже, чем при рецидивирующем течении - примерно в 3,0 раза (p < 0,001). Представленные микрофотографии наглядно иллюстрируют градиентное нарастание иммуногистохимической экспрессии CD138 в эндометрии в биоптатах пациенток из группы морфологического сравнения к первичным синехиям и максимального уровня экспрессии при рецидивирующем течении болезни, что согласуется с данными количественной оценки (Рисунок 4.2.1).

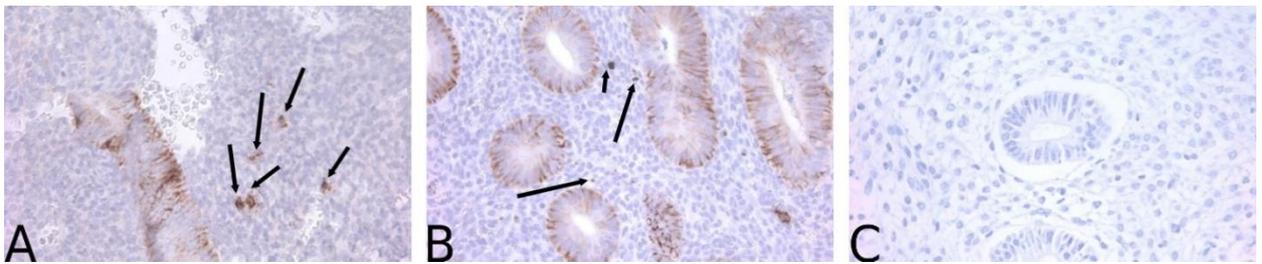


Рисунок 4.2.1 – Иммуногистохимическая экспрессия CD138 в эндометрии средней стадии фазы пролиферации пациенток сравниваемых групп (А - с рецидивирующими синехиями, 5 позитивных клеток, В - с первично выявленными внутриматочными синехиями, 3 позитивные клетки, С – условно здоровая женщина, 0 позитивных клеток), х400

Таким образом, наблюдалась четкая градация в динамике экспрессии CD138, максимальная при рецидивах ВМС, промежуточная при впервые выявленных адгезиях и достоверно минимальная в группе морфологического сравнения (Рисунок 4.2.2). Статистический анализ подтвердил высокую значимость межгрупповых различий ($p < 0,001$).

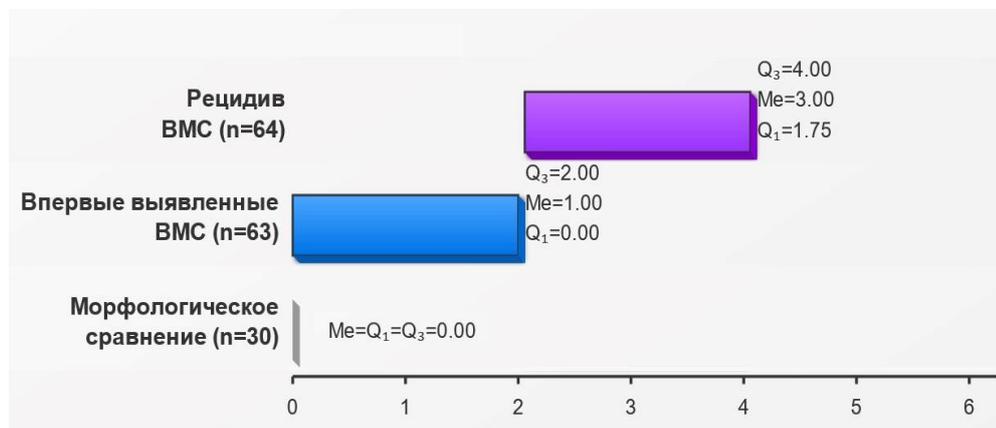


Рисунок 4.2.2 - Анализ экспрессии CD138 в биоптатах эндометрия у пациенток изучаемой когорты

Таким образом, полученные в ходе ИГХ данные свидетельствуют о потенциальной роли CD138, регистрирующего уровень или выраженность персистирующего аномального хронического воспаления и подтверждающего его значимый вклад в патогенезе развития синехий эндометрия, а также возможности

использования этого маркера для диагностики и прогнозирования рецидивов.

Другим перспективным молекулярным маркером, продемонстрировавшим ассоциацию с развитием внутриматочных синехий, является трансмембранный гликопротеин CD56 (N-CAM). Этот трансмембранный гликопротеин играет важную роль в межклеточных взаимодействиях, регуляции клеточной миграции, пролиферации и дифференцировки клеток эндометрия. Для оценки экспрессии CD56 в эндометрии пациенток с впервые выявленными и рецидивирующими синехиями, а также группы морфологического сравнения было проведено иммуногистохимическое исследование, результаты анализа представлены в Таблице 4.2.2.

Таблица 4.2.2 - Экспрессия CD56 в эндометрии пациенток сравниваемых групп

	CD56, Me	Q ₁ – Q ₃
Рецидив ВМС (n=64)	46,50	28,00 – 56,25
Впервые выявленные ВМС (n=63)	40,00	20,00 – 53,50
Группа морфологического сравнения (n=30)	27,50	16,50 – 39,50
p	0,001*	
	p _{Рецидив – Первичные} = 0,026	
	p _{Морф. контроль – Рецидив} < 0,001	
	p _{Морф. контроль – Первичные} < 0,001	

Примечание — *различия показателей статистически достоверны (p < 0,001)

Анализ экспрессии CD56 в эндометрии продемонстрировал наибольший ее уровень в биоптатах пациенток с рецидивирующим течением внутриматочных синехий. В этой группе медиана экспрессии CD56 была значимо (p < 0,05) выше по сравнению биоптатами пациенток из группы с впервые выявленными адгезиями, так и с группой морфологического сравнения. В биоптатах пациенток с впервые выявленными синехиями уровень экспрессии CD56 также превышал контрольные значения, однако был значимо (p < 0,05) ниже, чем в группе рецидивами ВМС. Представленные микрофотографии наглядно демонстрируют нарастание

экспрессии CD56 от морфологического контроля к впервые выявленными адгезиям и максимальный уровень при рецидивирующем течении ВМС, что соотносится с данными статистической оценки (Рисунок 4.2.3).

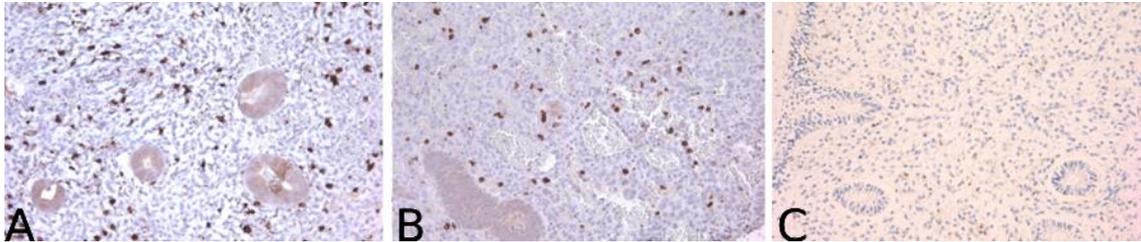


Рисунок 4.2.3 - Иммуногистохимическая экспрессия CD56 в эндометрии средней стадии фазы пролиферации пациенток сравниваемых групп (А - с рецидивирующими синехиями, 43 позитивные клетки, В - впервые выявленными внутриматочными адгезиями (36 позитивных клеток), С – группа морфологического сравнения, 26 позитивных клеток), x200

Таким образом, в ходе настоящего исследования установлена четкая градиентная закономерность - максимальная экспрессия CD56 зафиксирована при рецидивирующих ВМС, промежуточный уровень значений - при впервые выявленными внутриматочными адгезиями и минимальный - в группе морфологического сравнения. Статистический анализ подтвердил достоверность ($p < 0,05$) различий между группами рецидива и первичных внутриматочных синехий, а также между рецидивирующим течением внутриматочных синехий и группой морфологического сравнения ($p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно, нашел отражение на Рисунке 4.2.4.

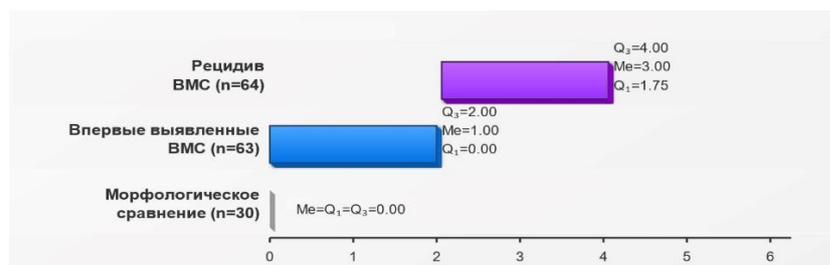


Рисунок 4.2.4 – Анализ ИГХ экспрессии CD56 в эндометрии у пациенток изучаемой когорты

Эти результаты указывают на потенциальную вовлеченность маркера CD56 в патогенез хронического воспаления, являющегося ответственным за развитие внутриматочных синехий, а также демонстрируют возможность использования этого маркера для диагностики и прогнозирования риска рецидивирования.

Не менее интересным, являются матриксные металлопротеиназы (ММП), которые играют ключевую роль в ремоделировании внеклеточного матрикса, участвуя в процессах деградации компонентов соединительной ткани. Одним из представителей этого семейства ферментов является ММП-9 (желатиназа В), экспрессия которой может быть вовлечена в патогенез ВМС вследствие нарушения баланса между процессами деградации и накопления компонентов внеклеточного матрикса. Для изучения экспрессии ММП-9 в эндометрии у пациенток изучаемой когорты было проведено иммуногистохимическое исследование. Результаты оценки ИГХ экспрессии ММП-9 в строме эндометрия представлены в Таблице 4.2.3.

Таблица 4.2.3 – Экспрессия ММП-9 в строме эндометрия пациенток сравниваемых групп

	ММП-9, Me	Q ₁ – Q ₃
Рецидив ВМС (n=64)	11,00	9,75 – 13,00
Впервые выявленные ВМС (n=63)	8,00	5,00 – 10,00
Группа морфологического сравнения (n=30)	1,00	0,00 – 1,00
p	$< 0,001$ $p_{\text{Первичные} - \text{Рецидив}} < 0,001$ $p_{\text{Морф. контроль} - \text{Рецидив}} < 0,001$ $p_{\text{Морф. контроль} - \text{Первичные}} < 0,001$	

Примечание — *различия показателей статистически достоверны ($p < 0,001$)

Уровень иммунохимической экспрессии ММР-9 в строме эндометрия демонстрирует отчетливую градацию между исследуемыми группами. Максимальная экспрессия наблюдалась в биоптатах пациенток с рецидивирующими синехиями, где медиана существенно превышала ($p < 0,05$) аналогичные показатели как группе с впервые выявленными внутриматочными адгезиями, так и в группе морфологического сравнения. Итак, в биоптатах эндометрия у пациенток с впервые выявленными синехиями ИГХ экспрессия ММР-9 в строме также была повышена по сравнению с морфологическим контролем, но значимо ($p < 0,05$) уступала таковой при рецидивирующем течении болезни. Представленные морфологические рисунки наглядно демонстрируют нарастание экспрессии ММР-9 в строме от группы морфологического сравнения к первичным синехиям и максимальный уровень экспрессии при рецидивирующем течении заболевания, что коррелирует с данными анализа (Рисунок 4.2.5).

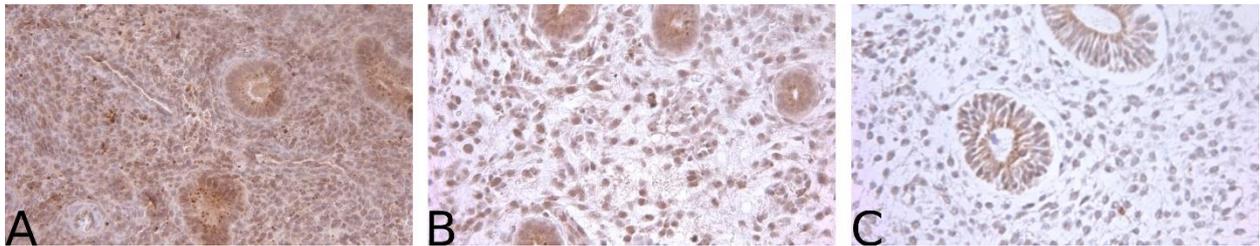


Рисунок 4.2.5 - Иммуногистохимическая экспрессия ММР-9 в строме эндометрия средней стадии фазы пролиферации пациенток сравниваемых групп (А - с рецидивирующими синехиями, В - с впервые выявленными внутриматочными адгезиями, С – группа морфологического сравнения), x200

Таким образом, в ходе настоящего ИГХ исследования прослеживалась четкая закономерность - минимальный уровень экспрессии в эндометрии пациенток группы морфологического сравнения, промежуточный – при впервые выявленных внутриматочных адгезиях и максимальный - при рецидивирующем течении ВМС.

Статистический анализ подтвердил высокую значимость межгрупповых различий ($p < 0,001$), который отражен на Рисунке 4.2.6).

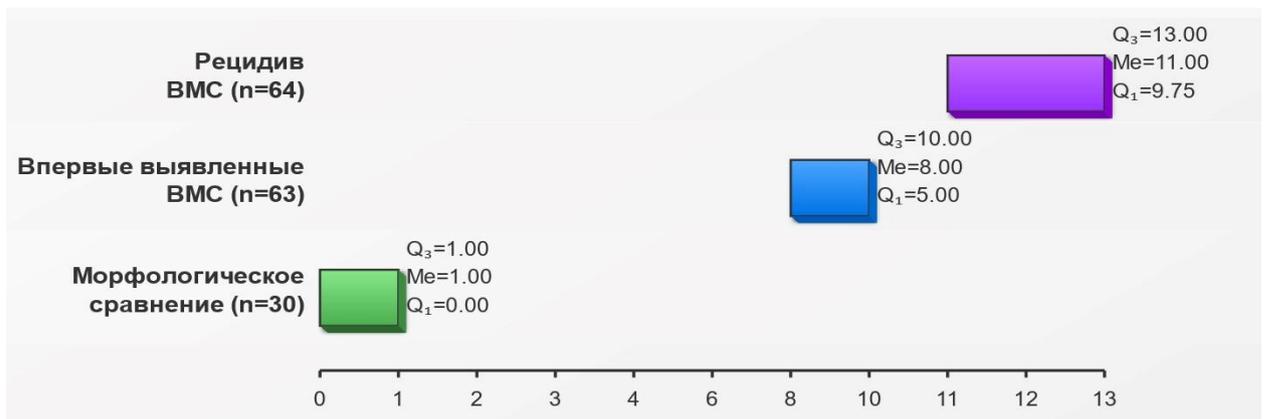


Рисунок 4.2.6 – Анализ ИГХ экспрессии ММР-9 в эндометрии у пациенток изучаемой когорты

Эти данные указывают на потенциальную роль ММР-9 в патогенезе внутриматочных синехий, особенно в случае их рецидивирующего течения, что может быть связано с участием этого фермента в локальных процессах ремоделирования внеклеточного матрикса в ткани эндометрия.

В ходе настоящего исследования важно было определить вклад профиброгенных факторов как в развитие, так и в генезе рецидивирующего течения ВМС- ключевым маркером, которого признан во всем мире- фактор некроза опухоли альфа (TNF- α). Фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) является одним из ключевых провоспалительных цитокинов, участвующих в регуляции многих как физиологических, так и патологических процессов. Учитывая потенциальную роль воспаления в развитии внутриматочных синехий, представляло научный интерес оценить экспрессию TNF- α в биоптатах эндометрия у пациенток изучаемой когорты. С этой целью было проведено иммуногистохимическое исследование с использованием антител к мембранному белку, рецептору из надсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNF-II), являющемуся высокочувствительным маркером активности TNF- α . Результаты анализа экспрессии TNF-II в железистом и стромальном компартаментах эндометрия подробно представлены в Таблице 4.2.4.

Таблица 4.2.4 – ИГХ экспрессия TNF II в строме и железах эндометрия у пациенток изучаемой когорты

		Me	Q ₁ – Q ₃	p
TNF II, железы эндометрия	Рецидив ВМС (n=64)	290,00	270,00 – 300,00	< 0,001 PПервичные – Рецидив < 0,001
	Впервые выявленные ВМС (n=63)	270,00	255,00 – 280,00	
	Группа морфологического сравнения (n=30)	160,00	142,50 – 170,00	PМорф. контроль – Рецидив < 0,001 PМорф. контроль – Первичные < 0,001
TNF II, строма эндометрия	Рецидив ВМС (n=64)	270,00	260,00 – 280,00	< 0,001 PПервичные – Рецидив < 0,001
	Впервые выявленные ВМС (n=63)	250,00	240,00 – 265,00	
	Группа морфологического сравнения (n=30)	140,00	140,00 – 160,00	PМорф. контроль – Рецидив < 0,001 PМорф. контроль – Первичные < 0,001

Примечание — *различия показателей статистически достоверны (p < 0,001)

Анализ ИГХ экспрессии TNF-II в железистом и стромальном компартментах эндометрия продемонстрировал сходную тенденцию с максимальными уровнями в группе пациенток с рецидивирующими синехиями. Медианные значения в этой группе статистически значимо (p < 0,05) превышали таковые как в биоптатах

пациенток с впервые выявленными синехиями, так и в группе морфологического сравнения. Следует отметить, что в биоптатах эндометрия пациенток с впервые выявленными внутриматочными синехиями экспрессия TNF-II в железах и строме также была повышена по сравнению с группой морфологического сравнения, однако уступала значениям при рецидивирующих внутриматочных синехиях ($p < 0,05$). Представленные ниже ИГХ картины наглядно отражают нарастание степени выраженности экспрессии TNF-II в эндометрии у пациенток из группы морфологического сравнения к впервые выявленными внутриматочными адгезиями и максимальный уровень при рецидивирующем течении ВМС, что коррелирует с данными статистического анализа ($p < 0,05$) (Рисунок 4.2.7).

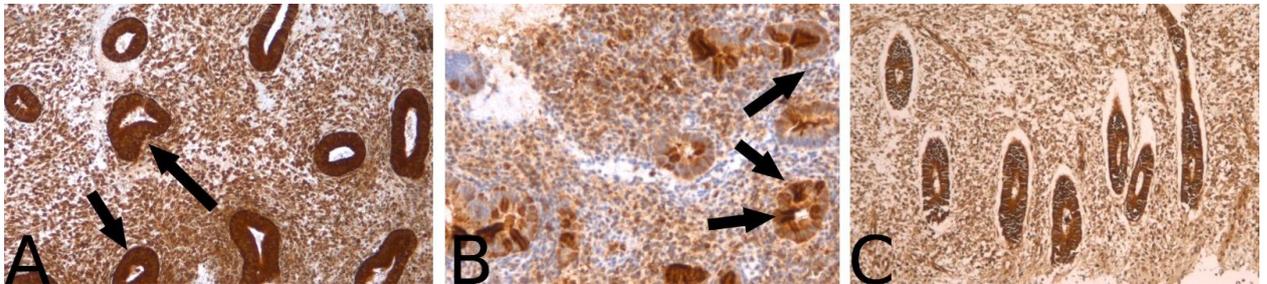


Рисунок 4.2.7 - иммуногистохимическая экспрессия TNF-II в эндометрии средней стадии фазы пролиферации биоптатов пациенток изучаемой когорты (А - с рецидивирующими внутриматочными синехиями, В - с впервые выявленными внутриматочными синехиями, С – группа морфологического сравнения), $\times 100$

Таким образом, в ходе настоящего исследования установлен градиентный характер экспрессии TNF-II - минимальный в эндометрии пациенток из группы морфологического сравнения, промежуточный - при с впервые выявленными внутриматочными адгезиями и максимальный - при рецидивирующем течении ВМС.

Статистический анализ подтвердил высокую значимость межгрупповых различий ($p < 0,001$) как для желез, так и для стромы эндометрия, что наглядно отражаются в Рисунках 4.2.8, 4.2.9).

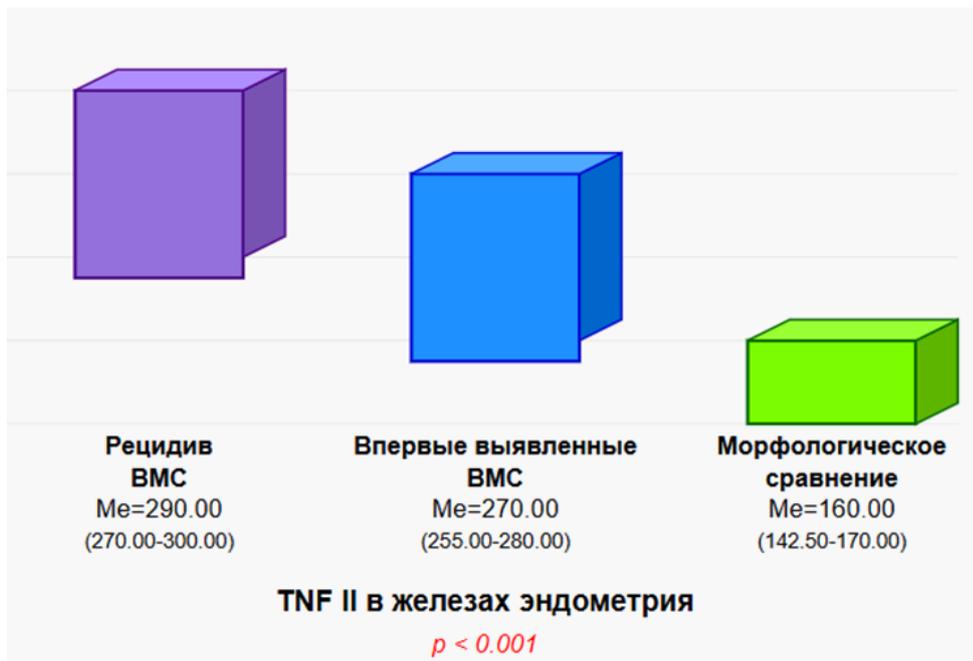


Рисунок 4.2.8 – Анализ ИГХ экспрессии TNF II в железах эндометрия в зависимости от группы

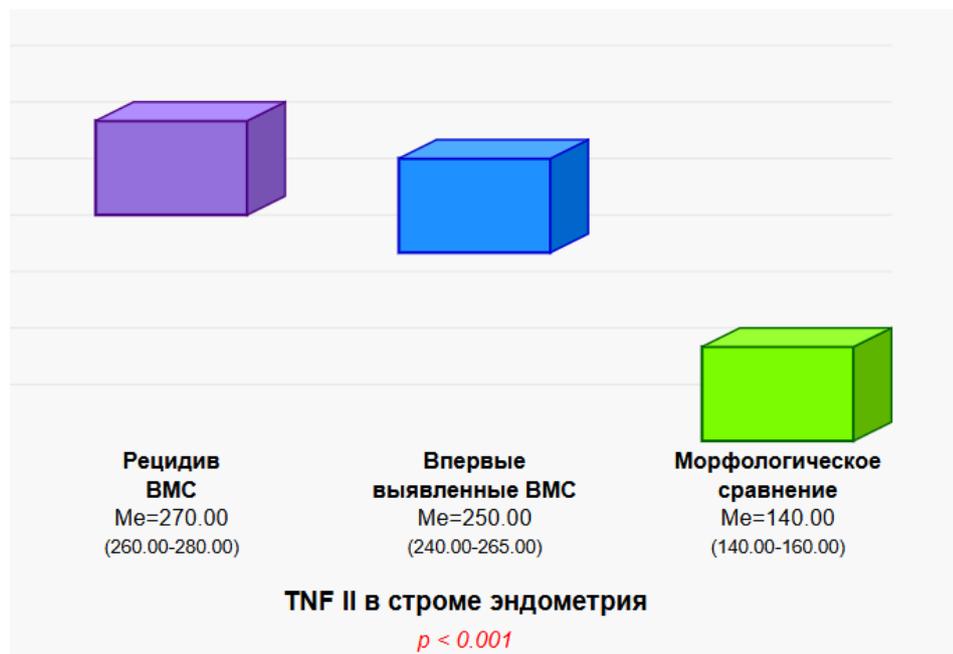


Рисунок 4.2.9 – Анализ ИГХ экспрессии TNF II в строме эндометрия в зависимости от группы

Эти результаты свидетельствуют об активации провоспалительных и профиброгенных сигнальных путей, опосредованных TNF- α , в эндометрии при внутриматочных синехиях, причем в наибольшей степени выраженности- при

рецидивирующем течении заболевания.

Полученные данные могут указывать существенный вклад в патогенезе реализации адгезивного процесса в полости матки, а также и на перспективность использования TNF- α в качестве диагностического и прогностического маркера ВМС.

Трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) является одним из ключевых регуляторов процессов ремоделирования соединительной ткани, влияя на пролиферацию, дифференцировку и синтетическую активность фибробластов, а также накопление компонентов внеклеточного матрикса. В этой связи представляло научный интерес оценить экспрессию TGF- β индуцируемого белка TGFB1, который является высокочувствительным маркером активности TGF- β сигнального пути. Для этого было проведено иммуногистохимическое исследование экспрессии TGFB1 в строме эндометрия пациенток изучаемой когорты. Результаты оценки представлены в Таблице 4.2.5.

Таблица 4.2.5 – ИГХ экспрессия TGFB1 в строме эндометрия пациенток изучаемой когорты

		Me	Q ₁ – Q ₃
TGFB1, строма	Рецидив ВМС (n=64)	280,00	270,00 – 290,00
	Впервые выявленные ВМС (n=63)	270,00	250,00 – 280,00
	Группа сравнения (n=30)	150,00	150,00 – 170,00
p	$< 0,001$ $p_{\text{Первичные} - \text{Рецидив}} < 0,001$ $p_{\text{Морф. контроль} - \text{Рецидив}} < 0,001$ $p_{\text{Морф. контроль} - \text{Первичные}} < 0,001$		

Примечание — *различия показателей статистически достоверны ($p < 0,001$)

Уровень экспрессии TGFBI в строме эндометрия демонстрировал отчетливую градацию во всех исследуемых группах. Максимальные значения наблюдались у пациенток в эндометрии с рецидивирующими внутриматочными синехиями, медиана экспрессии в этой группе значимо превышала ($p < 0,05$) таковую, как при впервые выявленными внутриматочными адгезиями, так и в группе морфологического сравнения. В биоптатах пациенток с впервые выявленными внутриматочными синехиями экспрессия TGFBI в строме эндометрия также превышала уровень морфологического контроля, но была значимо ниже ($p < 0,05$), чем при рецидивирующем течении заболевания. Представленные иммуногистохимические картины наглядно отражают нарастание степени выраженности экспрессии TGFBI в строме эндометрия у пациенток из группы морфологического сравнения к группе с впервые выявленными внутриматочными адгезиями и максимальный уровень ($p < 0,05$) отмечен в эндометрии у пациенток с рецидивирующим течением внутриматочных синехий, что коррелирует с данными полуколичественной оценки ($p < 0,05$) (Рисунок 4.2.10).

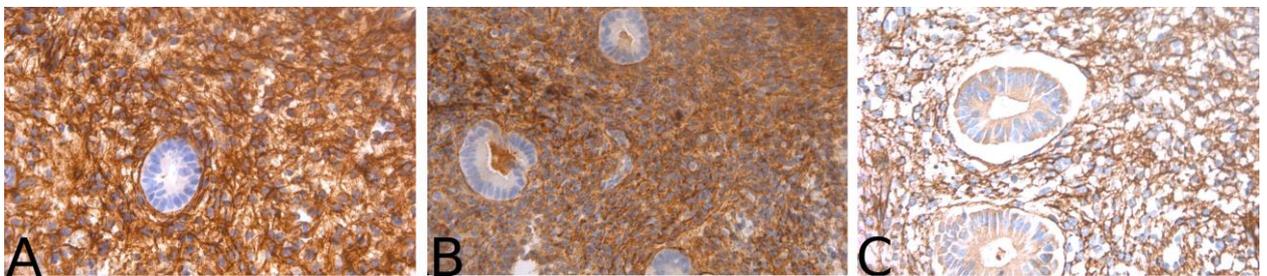


Рисунок 4.2.10 - иммуногистохимическая экспрессия TNF-II в эндометрии средней стадии фазы пролиферации пациенток изучаемой когорты (А - с рецидивирующими синехиями, В - с впервые выявленными внутриматочными синехиями, С – группа морфологического сравнения), х400

Таким образом, в ходе настоящего иммуногистохимического исследования прослеживалась четкая закономерность - минимальная экспрессия отмечена в строме эндометрия в биоптатах пациенток из группы морфологического сравнения, промежуточный уровень- выявлен в биоптатах пациенток с впервые выявленными внутриматочными адгезиями и максимальный – при рецидивирующем течении

заболевания. Статистический анализ подтвердил достоверность межгрупповых различий ($p < 0,05-0,001$, Рисунок 4.2.11).

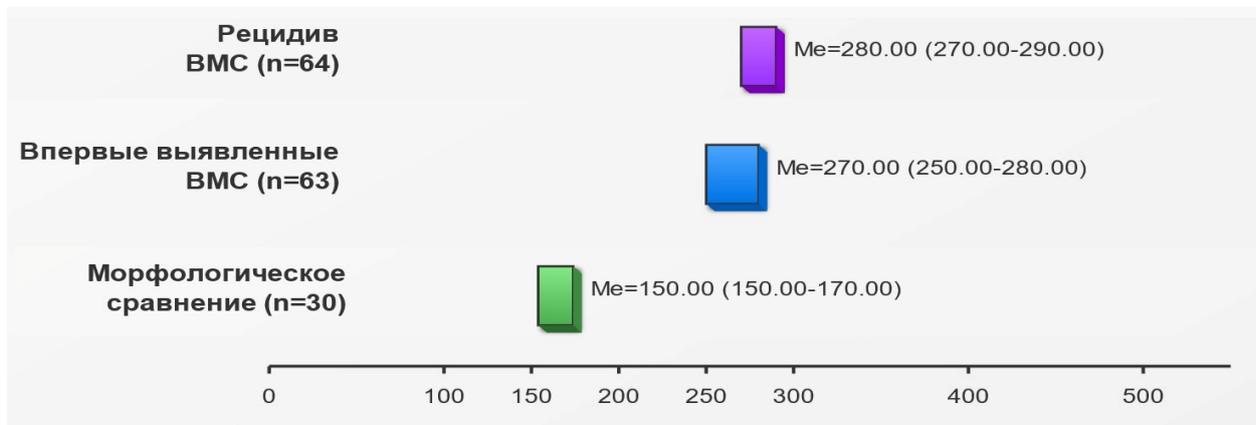


Рисунок 4.2.11 – ИГХ анализ экспрессии TGFβ1 в эндометрии пациенток изучаемой когорты

Полученные в ходе настоящего исследования результаты указывают на активацию TGF-β сигнальных путей в строме эндометрия при изучаемой нозологии, причем в наибольшей степени выраженности при рецидивирующем течении болезни. Учитывая про и фиброгенный потенциал TGF-β, полученные данные позволяют предположить его участие в развитии фиброзно-склеротических изменений в эндометрии, особенно при рецидивирующих внутриматочных адгезиях.

Между тем, соединительнотканый фактор роста (CTGF) является ключевым медиатором фиброобразования, играющим центральную роль в ремоделировании внеклеточного матрикса. Он индуцируется основными профиброгенными факторами, такими как TGF-β, и стимулирует синтез компонентов соединительной ткани, а также пролиферацию и дифференцировку фибробластов. Учитывая потенциальную роль CTGF в развитии фиброзно-склеротических изменений при внутриматочных синехиях, было проведено иммуногистохимическое исследование его экспрессии в эндометрии. Результаты полуколичественной оценки уровней CTGF в железистом и стромальном компартментах представлены в Таблице 4.2.6.

Таблица 4.2.6 - ИГХ экспрессия CTGF в строме и железах эндометрия у пациенток изучаемой когорты

		Me	Q ₁ – Q ₃	
CTGF, железы эндометрия	Рецидив ВМС (n=64)	280,00	270,00 – 290,00	PПервичные – Рецидив < 0,001 PМорф. контроль – Рецидив < 0,001 PМорф. контроль – Первичные < 0,001
	Впервые выявленные ВМС (n=63)	270,00	250,00 – 280,00	
	Группа морфологического сравнения (n=30)	160,00	152,50 – 180,00	
CTGF, строма эндометрия	Рецидив ВМС (n=64)	270,00	260,00 – 280,00	PПервичные – Рецидив = 0,001 PМорф. контроль – Рецидив < 0,001 PМорф. контроль – Первичные < 0,001
	Впервые выявленные ВМС (n=63)	250,00	240,00 – 260,00	
	Группа морфологического сравнения (n=30)	150,00	140,00 – 160,00	

Примечание — *различия показателей статистически достоверны (p < 0,001)

Анализ ИГХ экспрессии CTGF в эндометрии выявил сходную тенденцию как в железах, так и в строме эндометрия с максимальными уровнями экспрессии в группе пациенток с рецидивирующим течением внутриматочных адгезий.

Медианные значения экспрессии CTGF в этой группе значимо (p < 0,05) превышали таковые не только в группе морфологического сравнения, но и в биоптатах пациенток с впервые выявленными внутриматочными адгезиями. Итак,

следует констатировать, что в биоптатах женщин с впервые выявленными внутриматочными синехиями уровни экспрессии CTGF в железах и строме эндометрия также превышали уровень морфологического контроля, однако были значимо ниже ($p < 0,05$), чем при рецидивирующем течении заболевания.

Представленные иммуногистохимические картины наглядно отражают нарастание степени выраженности экспрессии CTGF от биоптатов группы морфологического контроля к первично выявленным синехиям и максимальный уровень при рецидивирующем течении, как в железах, так и строме эндометрия, что коррелирует с данными полуколичественной оценки (Рисунок 4.2.12).

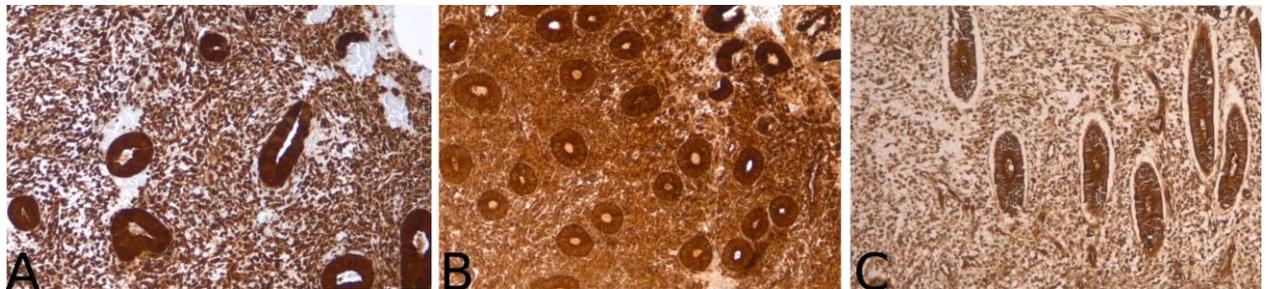


Рисунок 4.2.12 - иммуногистохимическая экспрессия CTGF в эндометрии средней стадии фазы пролиферации пациенток изучаемой когорты (А - с рецидивирующими внутриматочными синехиями, В - с впервые выявленными внутриматочными адгезиями, С – группа морфологического сравнения), x100

Таким образом, на основании полученных результатов исследования следует заключить о том, что прослеживалась отчетливая градация с минимальной экспрессией CTGF в эндометрии пациенток из группы морфологического сравнения, промежуточными значениями - при впервые выявленных синехиях и максимумом - при рецидивирующем течении ВМС, как в железистом, так и в стромальном компартменте эндометрия. Статистический анализ подтвердил высокую значимость межгрупповых различий ($p < 0,001$, Рисунки 4.2.13, 4.2.14).

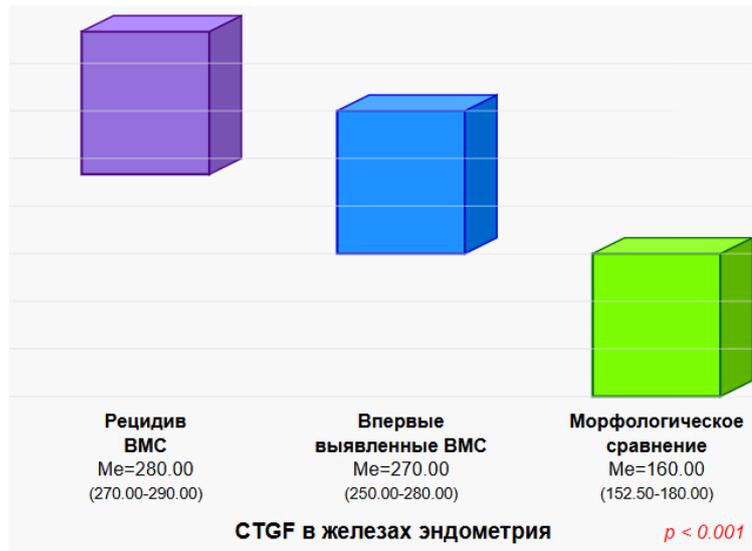


Рисунок 4.2.13 – ИГХ анализ экспрессии CTGF в железах эндометрия пациенток изучаемой когорты

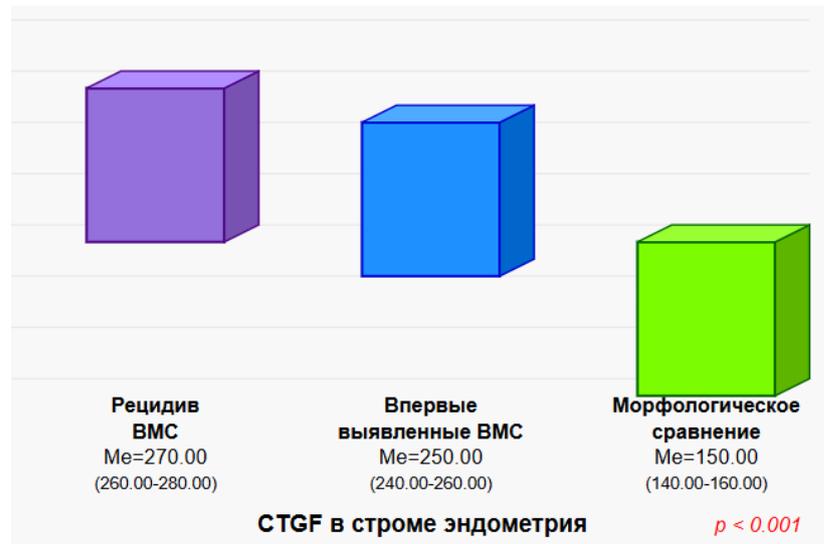


Рисунок 4.2.14 – ИГХ анализ экспрессии CTGF в строме эндометрия пациенток изучаемой когорты

Эти результаты свидетельствуют об активации CTGF-опосредованных сигнальных путей в эндометрии при внутриматочных синехиях, причем наиболее выраженной при рецидивирующем течении болезни. Учитывая профиброгенные свойства CTGF, повышенная его экспрессия может вносить значимый вклад в развитие фиброзно-склеротических изменений в ткани эндометрия, особенно при рецидивах синехий.

На основании полученных данных расширены представления о патогенезе ВМС и их рецидивирующем течении (Рисунок 4.2.15).

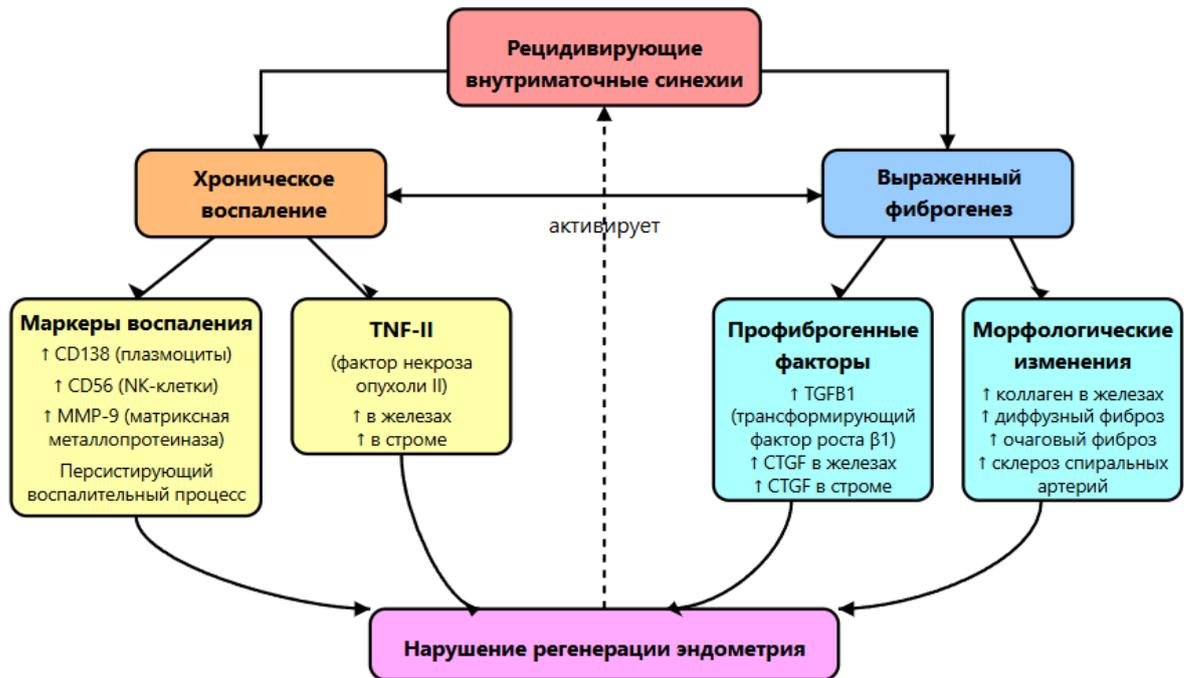


Рисунок 4.2.15 – Схема патогенеза рецидивирующего течения ВМС

На схеме представлен патогенез рецидива внутриматочных синехий, который развивается по двум основным механизмам. С одной стороны, активируется хроническое воспаление с повышенной экспрессией CD138, CD56, MMP-9 и TNF-II. С другой стороны, происходит выраженный фиброгенез, опосредованный увеличением профиброгенных факторов (TGFB1, CTGF) и морфологическими изменениями (отложение коллагена, фиброз стромы, склероз артерий). Эти процессы формируют порочный круг, приводящий к патологической регенерации эндометрия и рецидивированию внутриматочных синехий.

Резюме

Таким образом, следует резюмировать, что результатами патоморфологического исследования было продемонстрировано ряд характерных изменений, более выраженных при рецидивирующем течении внутриматочных синехий. Отмечалось значимо ($p < 0,05$) более частое отложение коллагена вокруг железа эндометрия, а также диффузный и очаговый фиброз стромы по сравнению с биоптатами пациенток с впервые выявленными синехиями. Кроме того, при

рецидиве ВМС в 2,4 раза чаще наблюдались склеротические изменения и утолщение спиральных артерий, свидетельствующие о нарушении кровоснабжения в эндометрии ($p < 0,05$).

Иммуногистохимическое исследование выявило закономерное нарастание экспрессии ряда молекулярных маркеров от группы морфологического сравнения к группе с впервые выявленными внутриматочными адгезиями и максимальный уровень экспрессии был установлен – при рецидивирующем течении ВМС ($p < 0,05$). Данная градиентная тенденция прослеживалась для маркеров CD138, CD56, матриксной металлопротеиназы MMP-9, провоспалительного цитокина TNF- α , фактора роста TGF- β и соединительнотканного фактора роста CTGF. Экспрессия всех этих маркеров, вовлеченных в процессы ремоделирования соединительной ткани, хронического воспаления и фиброгенеза, была максимальной при рецидивирующем течении внутриматочных синехий, промежуточной – при впервые выявленных внутриматочных адгезиях и минимальной – в группе морфологического сравнения. Различия в уровнях экспрессии между группами были статистически значимыми ($p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о наиболее выраженных патоморфологических изменениях фибротического и склеротического характера, а также активации молекулярных путей, связанных с ремоделированием внеклеточного матрикса, воспалением и фиброобразованием при рецидивирующих внутриматочных синехиях по сравнению с впервые выявленными внутриматочными адгезиями и группой морфологического сравнения.

ГЛАВА 5. МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ СИНЕХИЙ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

5.1 Математическая модель прогнозирования рецидивов внутриматочных синехий у пациенток репродуктивного возраста на основании клинико-anamнестических предикторов

На основании комплексного анализа анамнестических данных и результатов гистероскопического исследования была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития рецидивирующего течения внутриматочных синехий методом бинарной логистической регрессии. В настоящий статистический анализ были включены данные 127 пациенток репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями. Для построения математической модели методом пошагового подбора с расчетом скорректированного отношения шансов были отобраны наиболее статистически значимые факторы, включающие как данные анамнеза (хронический эндометрит, наличие ожирения и избыточной массы тела), так и результаты визуальной/эндоскопической оценки состояния полости матки при гистероскопии (фиброз перешеечного отдела, наличие микрополипов, атрофия эндометрия, диффузная гиперемия и визуализация устьев маточных труб).

На основании анализа клинико-anamнестических факторов и данных гистероскопии были получены следующие результаты оценки их влияния на риск рецидивирования внутриматочных синехий (Таблица 5.1.1). Анализ полученных данных показал, что наибольшее влияние на риск рецидивирования внутриматочных синехий оказывало наличие морфологически верифицированного хронического эндометрита в анамнезе (ОШ=55,296; $p < 0,001$). Среди гистероскопических находок статистически значимыми предикторами рецидива явились: отсутствие визуализации устьев маточных труб (ОШ=7,654; $p = 0,004$), наличие микрополипов эндометрия (ОШ=6,446; $p = 0,031$) и диффузной гиперемии (ОШ=4,955; $p = 0,017$). Протективными факторами, снижающими риск развития

рецидивов ВМС выступали: отсутствие атрофии эндометрия (ОШ=0,026; $p < 0,001$) и отсутствие ожирения/избыточной массы тела (ОШ=0,097; $p = 0,017$).

Таблица 5.1.1 - Факторы риска рецидивирования внутриматочных синехий по данным однофакторного и многофакторного статистического анализа

Предикторы	Нескорректированное ОШ (95% ДИ)	p	Скорректированное ОШ (95% ДИ)	p
Морфологически верифицированный хронический эндометрит в анамнезе	10,453 (4,609-23,712)	<0,001	55,296 (11,752-260,083)	<0,001
Отсутствие ожирения и избыточной массы тела	0,173 (0,055-0,547)	0,003	0,097 (0,014-0,656)	0,017
Частичная облитерация перешейка	3,907 (1,522-10,034)	0,005	4,655 (1,170-18,523)	0,029
Наличие микрополипов полости матки	2,908 (1,048-8,069)	0,040	6,446 (1,183-35,128)	0,031
Отсутствие атрофии эндометрия	0,221 (0,069-0,711)	0,011	0,026 (0,003-0,193)	<0,001
Наличие диффузной гиперемии	2,384 (1,061-5,360)	0,036	4,955 (1,338-18,357)	0,017
Отсутствие визуализации обоих устьев маточных труб	2,722 (1,257-5,894)	0,011	7,654 (1,927-30,387)	0,004

Основываясь на полученных предикторах, была разработана математическая модель прогнозирования рецидива синехий, описываемая уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 1,305 + 4,013X_{\text{ХЭ в анамнезе}} - 2,333X_{\text{норма ИМТ}} + 1,538X_{\text{частичная облитерация}} + 1,863X_{\text{микрополипы есть}} - 3,655X_{\text{атрофии нет}} + 1,600X_{\text{гиперемия есть}} + 2,035X_{\text{Оба устья маточных труб не визуализируются}}$$

где P – вероятность развития рецидива внутриматочных синехий,

$X_{\text{ХЭ в анамнезе}}$ – Наличие ХЭ в анамнезе (0 – нет ХЭ в анамнезе, 1 – ХЭ в анамнезе),

$X_{\text{норма ИМТ}}$ – Ожирение и избыточная масса тела (0 – ИМТ=18,5-24,9, 1 – ИМТ>30),

$X_{\text{частичная облитерация}}$ – Фиброз перешеечного отдела матки (0 – Отсутствует, 1 – частичная облитерация),

$X_{\text{микрополипы есть}}$ – микрополипы (0 – микрополипов нет, 1 – микрополипы есть),

$X_{\text{атрофии нет}}$ – атрофия эндометрия (0 – атрофия есть, 1 – атрофии нет),

$X_{\text{гиперемия есть}}$ – диффузная гиперемия (0 – гиперемии нет, 1 – гиперемия есть),

$X_{\text{Оба устья маточных труб не визуализируются}}$ – Визуализация устьев маточных труб (0 – Устья маточных труб визуализируются, 1 – Оба устья маточных труб не визуализируются)

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$) и объясняет 69,7% наблюдаемой дисперсии согласно коэффициенту детерминации Найджелкерка.

Прогностическая значимость разработанной модели была оценена с помощью ROC-анализа (Рисунок 5.1.1).

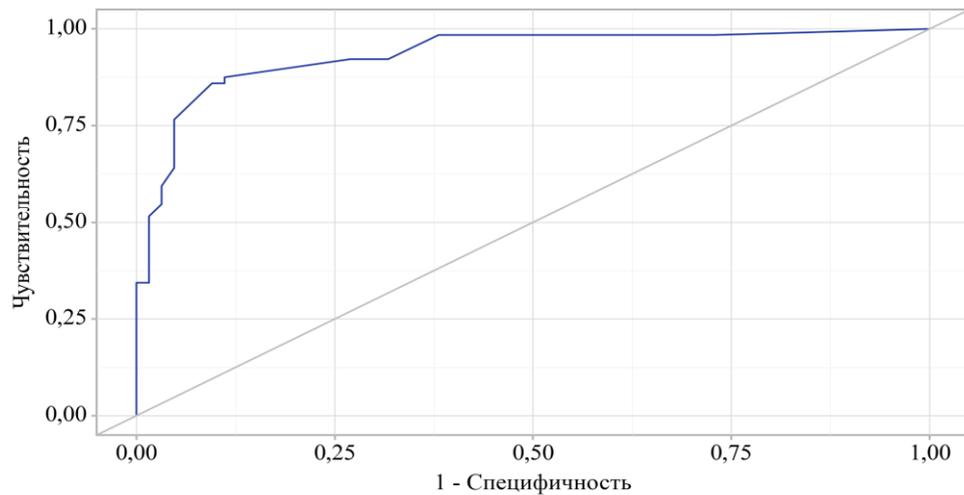


Рисунок 5.1.1 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития рецидива внутриматочных синехий от значения логистической функции P

Площадь под ROC-кривой составила $0,935 \pm 0,023$ (95% ДИ: 0,889–0,980), что свидетельствует о высокой диагностической точности модели ($p < 0,001$).

Оптимальное пороговое значение вероятности (точка cut-off) составило 0,704, при котором чувствительность модели достигала 85,9%, а специфичность – 90,5% (Рисунок 5.1.2).

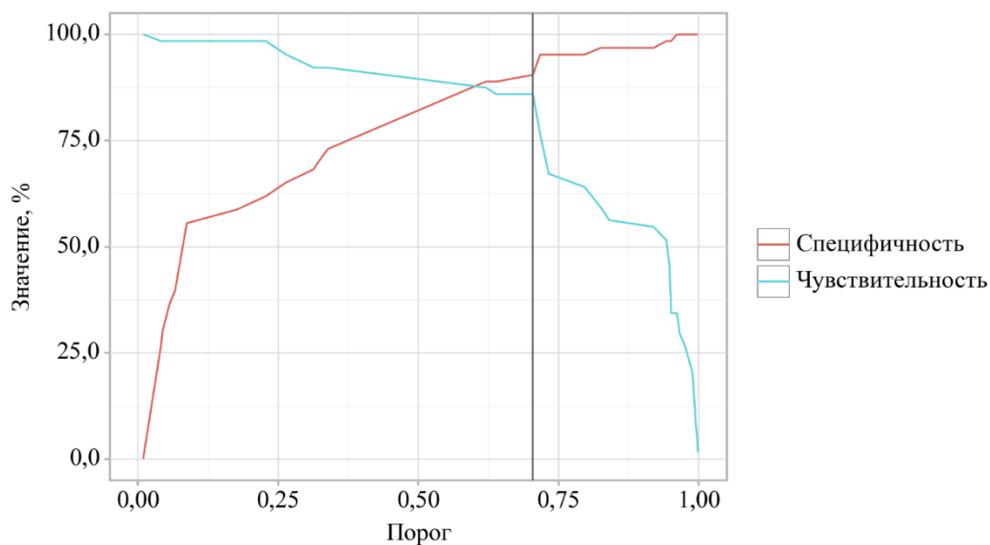


Рисунок 5.1.2 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P

При данном пороговом значении положительная прогностическая ценность составила 90,0%, а отрицательная – 86,5%.

Разработанная прогностическая модель демонстрирует высокую диагностическую эффективность в прогнозировании рецидива внутриматочных синехий, что подтверждается значением площади под ROC-кривой 0,935. Основными факторами риска рецидивирования внутриматочных синехий являются хронический эндометрит в анамнезе и гистероскопические находки в виде отсутствия визуализации устьев маточных труб и наличия микрополипов эндометрия. Протективными факторами, снижающие риски развития рецидивирующего течения ВМС служили: отсутствие атрофии эндометрия и нормальный индекс масса тела, т.е. отсутствие ожирения/избыточной массы тела. Использование данной модели позволяет с чувствительностью 85,9% и специфичностью 90,5% прогнозировать риск рецидива синехий, что может быть использовано для персонализации тактики ведения пациенток и определения объёма противорецидивной терапии, как на краткосрочной, так и на долгосрочной перспективе.

5.2 Математическая модель прогнозирования рецидивов внутриматочных синехий у пациенток репродуктивного возраста на основании морфологических и иммуногистохимических предикторов

На основании проведенного комплексного морфологического и иммуногистохимического исследования образцов эндометрия пациенток с внутриматочными синехиями (Глава 4) были выявлены статистически значимые различия между группами пациенток с впервые выявленными внутриматочными синехиями и рецидивирующем течении заболевания. Для разработки прогностического инструмента, позволяющего оценить риск рецидивирования внутриматочных синехий, был проведен многофакторный анализ полученных данных.

Среди всех изученных морфологических и иммуногистохимических параметров методом статистического анализа были определены наиболее значимые предикторы рецидивирующего течения внутриматочных синехий:

наличие кальцификации желез, очаговый фиброз стромы, экспрессия CD138, MMP-9 в строме, TGFBI в строме и CTGF в железах эндометрия. На основании выявленных маркеров была разработана математическая модель прогнозирования рецидива внутриматочных синехий с использованием метода бинарной логистической регрессии.

Данный метод был выбран как оптимальный инструмент для создания прогностической модели, поскольку позволяет оценить вероятность развития изучаемого события (в данном случае – рецидивов внутриматочных синехий) на основании комплекса как количественных, так и качественных предикторов. Особую ценность представляет возможность определить индивидуальный вклад каждого маркера в общий прогноз заболевания.

В результате статистического анализа была разработана прогностическая модель определения вероятности рецидива внутриматочных синехий на основании шести значимых предикторов методом бинарной логистической регрессии. В исследование были включены данные 127 пациенток. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -47,083 + 3,269X_{\text{кальцификация желез}} + 2,598X_{\text{фиброз стромы}} + 1,387X_{\text{CD138}} + 0,792X_{\text{MMP-9 стромы}} + 0,048X_{\text{TGFBI стромы}} + 0,083X_{\text{CTGF железы}}$$

где P – вероятность развития рецидива внутриматочных синехий,

$X_{\text{кальцификация желез}}$ – кальцификация желез (0 – Отсутствие, 1 – Наличие),

$X_{\text{фиброз стромы}}$ – Очаговый фиброз стромы (0 – Отсутствие, 1 – Наличие),

X_{CD138} – CD138,

$X_{\text{MMP-9 стромы}}$ – MMP-9 стромы,

$X_{\text{TGFBI стромы}}$ – TGFBI стромы,

$X_{\text{CTGF железы}}$ – CTGF железы

Статистический анализ подтвердил значимость всех включенных в модель предикторов как при однофакторном, так и при многофакторном анализе ($p < 0,05$). При этом скорректированные отношения шансов (AOR) для прогнозирования рецидива с учетом влияния других факторов составили:

- для кальцификации желез: AOR = 26,32 (95% ДИ: 2,06 – 333,33), $p=0,012$
- для очагового фиброза стромы: AOR = 13,51 (95% ДИ: 2,54 – 71,43), $p=0,002$
- для CD138: AOR = 4,00 (95% ДИ: 2,02 – 7,94), ($p < 0,001$)
- для MMP-9 в строме: AOR = 2,21 (95% ДИ: 1,48 – 3,31), ($p < 0,001$)
- для TGFBI в строме: AOR = 1,05 (95% ДИ: 1,00 – 1,10), ($p=0,038$)
- для CTGF в железах: AOR = 1,09 (95% ДИ: 1,03 – 1,14), ($p=0,002$)

Важно отметить, что выявленные предикторы отражают различные патогенетические механизмы формирования внутриматочных синехий. Кальцификация желез и очаговый фиброз стромы являются морфологическими маркерами необратимых изменений ткани эндометрия. Повышенная экспрессия CD138 указывает на наличие хронического воспалительного процесса. Увеличение экспрессии MMP-9, TGFBI и CTGF свидетельствует об активации процессов фиброобразования и ремоделирования внеклеточного матрикса, что может способствовать формированию рецидива синехий.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 81,1% наблюдаемой дисперсии группы.

Для оценки диагностической точности разработанной модели был проведен ROC-анализ, характеризующий зависимость вероятности рецидива от значения логистической функции P. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила $0,902 \pm 0,028$ (95% ДИ: 0,846 – 0,957), что свидетельствует об отличном качестве модели. Полученная модель продемонстрировала высокую статистическую значимость ($p < 0,001$).

Графическое отображение диагностической точности модели представлено на Рисунке 5.2.1.

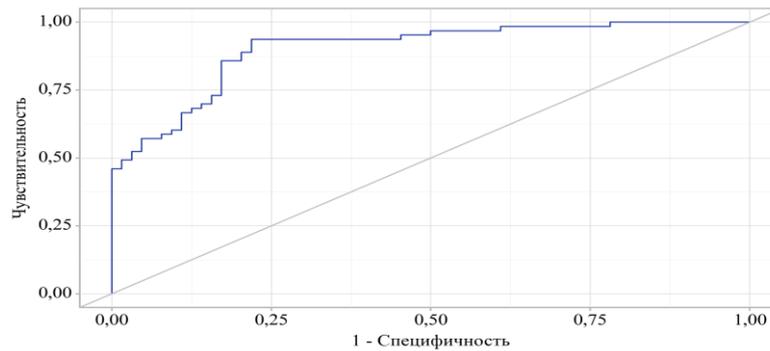


Рисунок 5.2.1 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности рецидива внутриматочных синехий от значения логистической функции P

На основании анализа различных пороговых значений логистической функции P было определено оптимальное пороговое значение (cut-off point) = 0,498, соответствующее наивысшему значению индекса Юдена. При данном пороговом значении модель демонстрирует следующие диагностические характеристики:

- Чувствительность (Se) = 85,7%
- Специфичность (Sp) = 82,8%
- Положительная прогностическая ценность (PPV) = 83,3%
- Отрицательная прогностическая ценность (NPV) = 85,3%

Для определения оптимального порогового значения был проведен анализ чувствительности и специфичности модели при различных значениях логистической функции P (Рисунок 5.2.2).

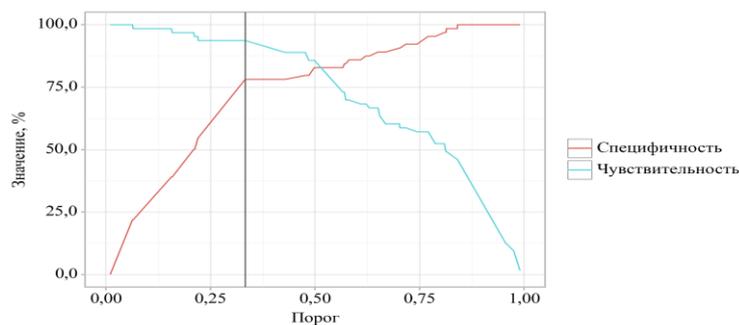


Рисунок 5.2.2 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P

Таким образом, при значении логистической функции ($p \geq 0,498$) прогнозируется высокий риск рецидива внутриматочных синехий с вероятностью правильной классификации 85,7%. При значении ($p < 0,498$) прогнозируется низкий риск рецидива с вероятностью правильной классификации 82,8%.

Разработанная математическая модель прогнозирования рецидивов внутриматочных синехий, основанная на комплексной оценке морфологических и иммуногистохимических маркеров, позволяет с высокой точностью определять индивидуальный риск рецидивирования заболевания. Полученные результаты свидетельствуют о возможности объективной стратификации пациенток по риску развития повторных внутриматочных синехий, что открывает перспективы для персонализации лечебно-профилактических мероприятий в послеоперационном периоде и оптимизации тактики ведения данной категории пациенток.

ГЛАВА 6. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИМАТОЧНЫХ СИНЕХИЙ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Основной задачей следующего этапа диссертационного исследования была оценка эффективности комплексного метода лечения и профилактики рецидивов внутриматочных синехий. В проспективное рандомизированное контролируемое исследование, выполненное на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН имени Патриса Лумумбы в гинекологическом отделении ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» имени Н.А. Семашко», вошли 101 пациентка, планирующие в ближайшее время реализацию репродуктивной функции и давшие информированное согласие на участие с верифицированным диагнозом N85.6 Внутриматочные синехии (рецидив).

Методом слепой рандомизации пациентки были стратифицированы на 2 группы: основная группа (n=50), где использовался комплексный метод лечения, включающий хирургический этап- гистероскопический адгезиолизис с использованием эндоскопических ножниц и противоспаечного барьерного геля на основе гиалуроновой кислоты, циклическую гормональную терапию и воздействие физическими факторами, и группа сравнения (n=51), где проводилось традиционное лечение, включающее стандартный гистероскопический адгезиолизис и циклическую гормонотерапию.

Клинико-anamнестические характеристики пациенток до лечения просуммированы в Таблице 6.1.

Таблица 6.1 – Клинико-anamнестические характеристики пациенток до лечения

Характеристика	Основная группа (n=50)	Группа сравнения (n=51)	р- значение
Средний возраст, лет	34,76 ± 3,82	35,19 ± 3,65	0.573
ИМТ, кг/м ²	23,8 ± 4,2	24,3 ± 4,1	0.545

Продолжение таблицы 6.1

Состоят в браке	42 (84%)	43 (84,3%)	0.965
Высшее образование	41 (82%)	42 (82,4%)	0.961
Трудоустроены	45 (90%)	46 (90,2%)	0.973
Активные курильщики	13 (26%)	14 (27,5%)	0.868
Употребление алкоголя	19 (38%)	20 (39,2%)	0.902

На Рисунке 6.1 представлено распределение пациенток исследуемых групп по степени тяжести внутриматочных синехий по классификации адгезивнофиброзных поражений эндометрия на основании комплексной гистероскопической оценки.

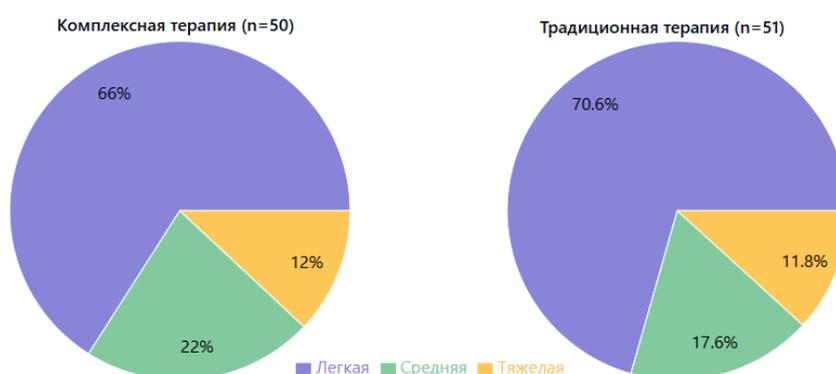


Рисунок 6.1 – Распределение пациенток исследуемых групп по степени тяжести внутриматочного адгезивного процесса

В исследовании проводилось сравнение двух терапевтических подходов к лечению внутриматочных синехий. Разработанный комплексный метод лечения, применявшийся в основной группе (n=50), включал три последовательных этапа. На хирургическом этапе выполнялся гистероскопический адгезиолизис острым путем с использованием эндоскопических ножниц, после которого в полость матки вводился противовоспалительный барьерный гель в объеме 3 мл, содержащий натрия гиалуронат (2,50 мг), натрия карбоксиметилцеллюлозу (5,00 мг) и NaCl (8,00 мг). Гормональный этап лечения состоял из циклической терапии трансдермальными эстрогенами (эстрадиола гемигидрат 2,5 г геля 1 раз в день, что соответствует 1,5

мг эстрадиола) в непрерывном режиме с добавлением микронизированного прогестерона (200мг в сутки в циклическом режиме) во вторую фазу менструального цикла.

Физиотерапевтическое лечение, начинавшееся с 6-го дня следующего после операции менструального цикла, включало два компонента. Ультразвуковая терапия проводилась на аппарате «BTL-4000-Premium-G» с использованием излучающей головки диаметром 5 см на частоте 1 МГц в импульсном режиме. Плотность потока увеличивалась от 0,2 до 1 Вт/см², а продолжительность процедуры - от 2 до 10 минут. Курс состоял из 15 ежедневных процедур с использованием геля в качестве контактной среды. Второй компонент физиотерапии представлял собой дерматопарамидный электрофорез йода, при котором анод располагался в надлобковой области (11×16 см, смоченный водой), катод - в пояснично-крестцовой области (раздвоенный, с 10% раствором калия йодида), а также использовался одноразовый вагинальный электрод, смоченный 1% раствором калия йодида. Сила тока подбиралась индивидуально по ощущениям пациентки в диапазоне от 12 до 32 мА, продолжительность процедуры варьировала от 6 до 20 минут. Курс также состоял из 15 ежедневных процедур, проводимых перед ультразвуковой терапией.

В группе сравнения (n=51) использовался традиционный подход к лечению, включавший стандартный гистероскопический адгезиолизис с последующей циклической гормонотерапией, состоящей из трансдермальных эстрогенов (эстрадиола гемигидрат 2,5 г геля 1 раз в день, что соответствует 1,5 мг эстрадиола) в непрерывном режиме и микронизированного прогестерона в дозе 200 мг в сутки (в циклическом режиме) во вторую фазу менструального цикла.

Анализ распределения степени тяжести внутриматочных синехий в исследуемых группах продемонстрировал преобладание пациенток с легкой степенью адгезивного процесса как в основной группе, так и в группе сравнения. Меньшую долю составили пациентки со средней степенью тяжести, и наименьшая часть участниц исследования имела тяжелую степень патологического процесса. Статистический анализ с применением критерия хи-квадрат подтвердил отсутствие

значимых межгрупповых различий ($p = 0,852$), что свидетельствует об однородности, статистической гомогенности выборки и корректности проведенной рандомизации. Таким образом, группы были сопоставимы по исходной тяжести заболевания, что позволяет провести объективную оценку эффективности предложенного комплексного метода лечения в сравнении с традиционным подходом.

Контрольная офисная гистероскопия, проведенная через 3 месяца после окончания лечения в рамках "Second-look", позволила объективно оценить эффективность используемых терапевтических подходов (Рисунок 6.2).

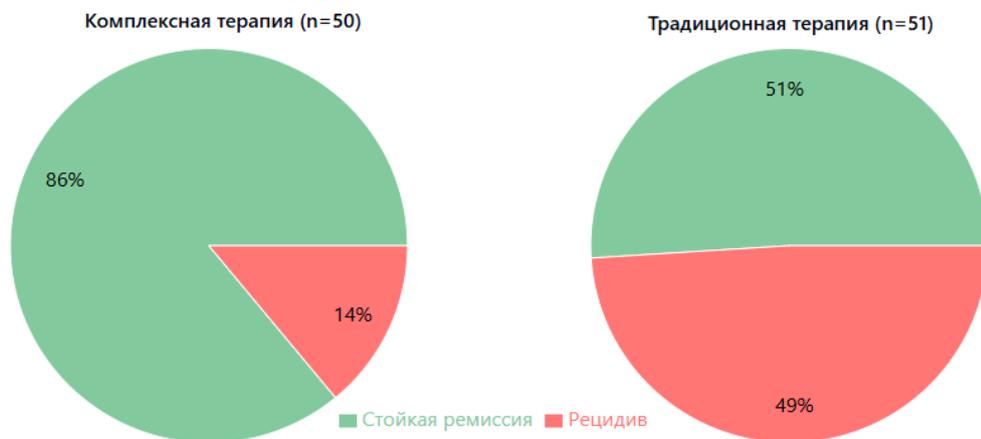


Рисунок 6.2 – Сравнительная эффективность методов лечения внутриматочных синехий по данным контрольной гистероскопии через 3 месяца после терапии

Анализ частоты рецидивирования ВМС в группе традиционной терапии оказался в 3,5 раза выше по сравнению с пациентками, получивших комплексное лечение. Полученные данные убедительно демонстрируют преимущества разработанного комплексного подхода в профилактике рецидивов внутриматочных синехий.

При оценке относительного риска (RR) развития рецидива внутриматочных синехий установлено, что в группе комплексной терапии данный показатель составил 0,286 (95%ДИ: 0,147-0,556) по сравнению с группой традиционного лечения. Полученные данные свидетельствуют о том, что использование

разработанного комплексного подхода позволяет снизить вероятность рецидивирования адгезивного процесса более чем в 3,5 раза.

Дополнительно проведенный анализ отношения шансов (OR) продемонстрировал значение 0,169 (95% ДИ: 0,070-0,406). Узкий доверительный интервал и отсутствие пересечения с единицей указывают на высокую статистическую достоверность полученных результатов. Важно отметить, что нижняя и верхняя границы доверительных интервалов как для RR, так и для OR находятся значительно ниже единицы, что подтверждает устойчивый протективный эффект в достижении стойкой ремиссии разработанного метода лечения.

Корреляционный анализ с использованием метода ранговой корреляции Спирмена выявил наличие статистически значимой положительной связи между указанными параметрами исходной степенью тяжести внутриматочного адгезивного процесса и частотой развития рецидивов заболевания ($\rho = 0,642$, $p < 0,001$), что свидетельствует о значимом влиянии исходной тяжести патологического процесса на прогноз заболевания.

При стратификационном анализе частоты рецидивов в зависимости от исходной степени тяжести синехий установлена отчетливая градация эффективности лечения в обеих исследуемых группах (Рисунок 6.3).



Рисунок 6.3 – Частота рецидивов внутриматочных синехий в зависимости от исходной степени тяжести адгезивного процесса

В группе комплексной терапии продемонстрирована прогрессирующая тенденция к увеличению частоты рецидивов по мере нарастания исходной тяжести процесса, однако данная закономерность носила значительно менее выраженный характер по сравнению с группой традиционного лечения.

Сравнительный анализ эффективности терапевтических подходов позволил установить достоверное преимущество разработанного комплексного метода лечения независимо от степени выраженности адгезивного процесса ($p < 0,001$). Наиболее выраженный профилактический эффект комплексной терапии наблюдался у пациенток с легкой степенью адгезивного процесса, где частота рецидивов была ниже в 4,1 раза по сравнению с группой традиционного лечения. При средней степени тяжести синехий применение комплексного подхода обеспечивало снижение частоты рецидивов в 3,1 раза. Особого внимания заслуживает тот факт, что даже при тяжелой степени адгезивного процесса предложенный метод позволил добиться значимого терапевтического эффекта, снижая частоту рецидивов в 2,5 раза.

Полученные результаты убедительно демонстрируют высокую клиническую эффективность разработанного комплексного метода лечения в профилактике рецидивов внутриматочных синехий независимо от исходной степени тяжести заболевания, что особенно важно для пациенток с более тяжелыми формами адгезивного процесса, традиционно считающимися прогностически неблагоприятными.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проблема внутриматочных синехий остается одним из наиболее сложных вызовов современной репродуктивной медицины, что обусловлено не только высокой частотой встречаемости данной нозологии, варьирующей от 3 до 13% в структуре внутриматочных заболеваний [6], но и значительным риском рецидивирования после лечения. Особую актуальность приобретает поиск предикторов рецидивирования и разработка эффективных методов профилактики повторного формирования синехий, учитывая, что частота рецидивов может достигать 21-41,9% в зависимости от распространенности первичного адгезивного процесса [47, 89, 125].

Результаты проведенного исследования существенно расширяют современные представления о патогенезе внутриматочных синехий и механизмах их рецидивирования, раскрывая комплексный характер взаимодействия клиничко-анамнестических, морфологических и молекулярно-биологических факторов в развитии данной нозологии [33, 36]. На основании полученных результатов исследования дополнены данные о роли профиброгенных факторов и характерных морфологических изменениях эндометрия при рецидивирующих внутриматочных синехиях, что открывает новые перспективы для разработки таргетных методов лечения и профилактики [103, 151].

Комплексный анализ полученных результатов позволил не только выявить ключевые предикторы рецидивирования, но и разработать математические модели прогнозирования риска повторного образования синехий, что создает основу для персонализированного подхода к ведению пациенток репродуктивного возраста с данной нозологией [29, 97].

Анализ факторов риска рецидивирования внутриматочных синехий показал многофакторную природу данной нозологии. В ходе настоящего исследования был выявлен ряд значимых клиничко-анамнестических предикторов, определяющих вероятность повторного образования синехий. Наиболее значимым фактором риска оказался морфологически верифицированный хронический эндометрит в анамнезе (ОШ=10,450; 95% ДИ: 4,672-23,372), что согласуется с данными Sánchez-

Ruiz R и соавт. [131], показавшими тесную взаимосвязь между персистирующим аномальным воспалением эндометрия и нарушениями репродуктивной функции. Мы полагаем, что именно хроническое, персистирующее и подострое аномальное воспаление эндометрия создает благоприятные условия для развития фиброзных изменений, способствующих формированию внутриматочных синехий.

Существенное влияние на риск рецидивирования оказывают заболевания эндокринной системы (ОШ=7,930; 95% ДИ: 2,814-22,339) и бесплодие (ОШ=7,930; 95% ДИ: 2,814-22,339). Особого внимания заслуживает выявленная связь между ожирением и повышенным риском рецидива синехий (ОШ=5,770; 95% ДИ: 1,824-18,246), что подтверждается исследованием Driessen и соавт. [55], продемонстрировавшим влияние повышенного ИМТ на неблагоприятные исходы гинекологических операций.

Хирургические вмешательства играют ключевую роль в развитии и рецидивировании внутриматочных синехий. Согласно полученным данным, значимыми факторами риска являются хирургические аборты (ОШ=4,130; 95% ДИ: 1,279-13,336), повторные РДВ (ОШ=3,460; 95% ДИ: 1,638-7,312) и миомэктомии (ОШ=2,950; 95% ДИ: 1,437-6,056). Эти результаты согласуются с выводами Wang P. [87], подчеркивающего прямую зависимость между объемом внутриматочных манипуляций и вероятностью формирования спаек, что свидетельствует о ятрогенных травмах базального эндометриального компартмента.

Особый интерес представляет выявленная связь между использованием монополярной энергии при гистерорезектоскопии и повышенным риском рецидива синехий (ОШ=2,840; 95% ДИ: 1,259-6,403). Это наблюдение подтверждает важность выбора щадящих хирургических методик, что соответствует рекомендациям Freedman и Schlaff [75] по минимизации травматизации эндометрия при внутриматочных вмешательствах.

Полученные данные о влиянии рецидивирующего вагинита (ОШ=4,540; 95% ДИ: 1,579-13,051) и наличия полипов эндометрия в анамнезе (ОШ=3,190; 95% ДИ: 1,463-6,958) на риск рецидива синехий дополняют современные представления о

роли воспалительных процессов в патогенезе данного заболевания. Выявленная взаимосвязь между заболеваниями соединительной ткани у родственников и повышенным риском рецидива (ОШ=3,130; 95% ДИ: 1,275-7,686) открывает новые перспективы для изучения генетических аспектов предрасположенности к избыточному рубцеванию, что согласуется с современными молекулярно-биологическими исследованиями [16].

В ходе исследования были установлены характерные морфологические изменения эндометрия у пациенток с рецидивирующими внутриматочными синехиями, которые проявляются значительно более частым ($p < 0,001$) появлением отложений коллагена вокруг маточных желез (в 4,6 раза чаще), диффузного фиброза стромы (в 3,7 раза чаще), очагового фиброза стромы (в 3,3 раза чаще) и склеротических изменений спиральных артерий (в 2,4 раза чаще). Эти данные существенно дополняют современные представления о патогенезе внутриматочных синехий, указывая на ключевую роль фиброзно-склеротических процессов эндометрия в их развитии и рецидивировании.

Полученные результаты согласуются с современными исследованиями патогенеза внутриматочных синехий, который включает комплекс взаимосвязанных процессов: травматизацию эндометрия, нарушение баланса между фибробластической активностью и деградацией коллагена, изменение цитокинового профиля [67]. Особого внимания заслуживает выявленная в нашем исследовании связь между хроническим воспалением и развитием фиброзных изменений, что подтверждается работами Wang и соавт. [157], продемонстрировавшими значительную гиперэкспрессию воспалительного фактора NF- κ B в образцах эндометрия пациенток с внутриматочными синехиями.

Важным аспектом выявленных морфологических изменений является их связь с хроническим эндометритом. Согласно данным Kuroda и соавт. [114], распространенность хронического эндометрита у пациенток с внутриматочными синехиями достигает 78,9%, что объясняет обнаруженные нами склеротические изменения спиральных артерий и выраженный фиброз стромы. Liu и соавт. [143]

также подтвердили, что наличие персистирующего анаомального воспаления ассоциировано с более тяжелыми формами внутриматочных синехий и худшим прогнозом.

Механизм формирования выявленных морфологических изменений может быть объяснен результатами экспериментальной работы Yao и соавт. [140], показавшей, что воспалительные медиаторы стимулируют поляризацию макрофагов в профибротическом направлении. Это приводит к избыточной продукции профиброгенных факторов, включая TGF- β , PDGF и IL-6, что в свою очередь стимулирует избыточный синтез внеклеточного матрикса фибробластами и способствует прогрессированию фиброзных изменений [143].

Выявленные морфологические особенности могут служить важными предикторами рецидивирования внутриматочных синехий и использоваться для стратификации пациенток по группам риска, что особенно актуально с учетом высокой частоты рецидивов, достигающей по данным литературы 21-41,9% [10, 11, 79, 140].

В нашем исследовании впервые установлены значимые различия в экспрессии ключевых иммуногистохимических маркеров при рецидивирующих внутриматочных синехиях по сравнению с впервые выявленными. Выявлено значимое ($p < 0,001$) повышение экспрессии MMP-9 (11,00 против 8,00 усл.ед.), что согласуется с исследованием Li и соавт. [69], показавшим изменение уровней MMP-9 в тканях при внутриматочных синехиях. Особый интерес представляют данные Fang и соавт. [84], продемонстрировавшие взаимосвязь между CXCL5 и MMP-9, что может объяснять механизмы регуляции экспрессии MMP-9 при рецидивирующем течении заболевания.

Анализ экспрессии TNF-II показал значимое повышение как в железах (290,00 против 270,00 усл.ед.), так и в строме (270,00 против 250,00 усл.ед.) при рецидивирующих внутриматочных синехиях. Это свидетельствует об активации провоспалительных сигнальных путей, что создает условия для прогрессирования фиброзных изменений эндометрия.

Особого внимания заслуживает выявленное повышение экспрессии TGFB1 (280,00 против 270,00 усл.ед.) при рецидивирующих внутриматочных синехиях. По данным Abudukeyoumi и соавт. [20], TGFB1 играет ключевую роль в дифференцировке и пролиферации мезенхимальных клеток, а также в секреции компонентов внеклеточного матрикса. Salma и соавт. [127] подтвердили повышение уровней TGFB1 как у пациентов с внутриматочными синехиями, так и в экспериментальных моделях, указывая на важность сигнального пути TGF- β 1/Smad3/Smad7 в регуляции фиброзного ответа.

Значимое повышение экспрессии CTGF в железах (280,00 против 270,0 усл.ед. 0) и строме (270,00 против 250,00 усл.ед.) при рецидивирующих внутриматочных синехиях согласуется с данными Gao и соавт. [77], выявившими CTGF среди ключевых генов при указанной нозологии. Cheong и соавт. [35] продемонстрировали, что CTGF опосредует TGF- β -индуцированную экспрессию коллагена в эндометриальных стромальных клетках, что объясняет его роль в отложении внеклеточного матрикса при фиброзе.

Полученные результаты подтверждают комплексный характер молекулярных механизмов рецидивирования внутриматочных синехий, где ключевую роль играет взаимодействие между воспалительными и профиброгенными факторами. Выявленные изменения экспрессии маркеров могут служить основой для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на предотвращение рецидивов заболевания.

На основе полученных результатов и литературных данных особый интерес представляет анализ гистероскопических предикторов рецидивирования внутриматочных синехий. Khan, March [82, 102] и Salazar [130] подчеркивают, что гистероскопия является «золотым стандартом» диагностики внутриматочных синехий, позволяющим не только визуализировать, но и точно классифицировать адгезивные изменения.

В нашем исследовании выявлены наиболее информативные гистероскопические критерии рецидивирующих внутриматочных синехий, среди которых ведущее значение имеет атрофия эндометрия (ОШ=4,515; 95% ДИ: 1,396-

14,638). Это согласуется с данными Magos [83], подчеркивающего важность оценки состояния эндометрия для прогнозирования клинических исходов. Выявленная связь атрофических изменений с риском рецидива может быть обусловлена нарушением регенеративного потенциала эндометрия на фоне прогрессирующих воспалительных и фиброзирующих изменений.

Частичная или полная облитерация истмического отдела полости матки (ОШ=3,906; 95% ДИ: 1,521-10,010) как второй по значимости предиктор указывает на более агрессивное течение заболевания с распространением процесса на перешеечную область. Как отмечают Heinonen [80], подобная локализация синехий требует особого внимания при планировании хирургического лечения с целью определения корректного объема.

Наличие микрополипоза эндометрия (ОШ=2,908; 95% ДИ: 1,047-8,065) и отсутствие визуализации устьев маточных труб (ОШ=2,722; 95% ДИ: 1,258-5,882) также являются значимыми предикторами рецидивирования ВМС. Vitale и соавт. [137] подчеркивают, что своевременное выявление и устранение подобных патологических изменений в эндометрии может предотвратить формирование новых синехий.

Диффузная гиперемия эндометрия (ОШ=2,384; 95% ДИ: 1,060-5,348) и тяжелая степень адгезивно-фиброзных поражений полости матки (ОШ=2,153; 95% ДИ: 1,150-4,310) дополняют спектр гистероскопических маркеров неблагоприятного течения заболевания. Hooker и соавт. [145] отмечают, что подобные внутриматочные альтерации на фоне выраженного адгезивного процесса часто ассоциированы с нарушением репродуктивной функции.

Однако, как подчеркивают Koncī и соавт. [136], существующая гетерогенность в методах оценки гистероскопических данных требует стандартизации диагностических критериев для повышения надежности прогнозирования рисков рецидивирования внутриматочных синехий.

Предложенный комплексный подход, включающий гистероскопический адгезиолизис с использованием противоспаечного барьерного геля, циклическую гормональную терапию и воздействие физическими факторами,

продемонстрировал значимое превосходство над традиционным методом. Через 3 месяца наблюдения в ходе контрольной гистероскопии отмечено снижение частоты рецидивов в 3,5 раза ($RR=0,286$; 95% ДИ: 0,147-0,556) у пациенток, получивших комплексную терапию, по сравнению с традиционным подходом.

Особый интерес представляет выявленная зависимость эффективности лечения от исходной степени тяжести адгезивного процесса. Наибольшая эффективность отмечена при легкой степени (снижение частоты рецидивов в 4,1 раза), что согласуется с данными о прогрессирующем характере фиброзных изменений при хроническом воспалении эндометрия [70, 157]. При средней и тяжелой степени также получены значимые результаты - снижение частоты рецидивов в 3,1 и 2,5 раза соответственно.

Механизм действия комплексного метода может быть объяснен с позиций современных представлений о патогенезе заболевания. По данным Liang Y и соавт. [129], персистирующее аномальное воспаление является основным драйвером/коунфандером эндометриального фиброза. Использование физических факторов, противоспаечного барьера в сочетании с циклической гормонотерапией позволяет воздействовать на различные звенья патогенеза, включая подавление экспрессии внутриядерного фактора Каппа-бета (NF-kappa B)-опосредованных механизмов воспаления [70, 157].

Важно отметить, что при тяжелой степени адгезивного процесса риск рецидива остается повышенным как в основной группе (33,3%), так и в группе сравнения (83,3%). Это согласуется с данными Singh и Sethi [99] о связи выраженного фиброзного эндометрита с неблагоприятными исходами и подчеркивает необходимость раннего выявления и лечения внутриматочных синехий.

Результаты систематического обзора Ticconi и соавт. [36], показавшие высокую частоту хронического эндометрита у женщин с бесплодием (19,4% против 7,7%, в контроле), указывают на перспективность дальнейшего изучения влияния разработанного метода на восстановление фертильности. Существующие ограничения исследования, включая относительно короткий период наблюдения,

определяют направления будущих исследований с оценкой отдаленных результатов лечения и репродуктивных исходов.

Таким образом, разработанный комплексный метод лечения представляет собой эффективный подход к профилактике рецидивов внутриматочных синехий, особенно на ранних стадиях заболевания, что открывает новые перспективы в лечении данной нозологии.

Проведенное исследование существенно расширяет современные представления о патогенезе и механизмах рецидивирования внутриматочных синехий. Выявленные клинико-анамнестические факторы риска, в особенности хронический эндометрит, заболевания эндокринной системы и бесплодие, позволяют проводить раннюю стратификацию пациенток по риску рецидива и персонализировать профилактические мероприятия.

Установленные морфологические особенности эндометрия при рецидивирующих синехиях, характеризующиеся более выраженными фиброзно-склеротическими изменениями, в сочетании с повышенной экспрессией иммуногистохимических маркеров воспаления и фиброза (CD138, CD56, MMP-9, TNF-II, TGFB1 и CTGF), создают патогенетическую основу для понимания механизмов рецидивирования заболевания. Выявленные гистероскопические критерии, включая атрофию эндометрия и облитерацию истмического отдела полости матки, позволяют объективизировать оценку риска рецидивов на этапе диагностики.

Разработанный комплексный метод лечения, включающий сочетание хирургического адгезиолизиса с барьерной, гормональной и физиотерапией, продемонстрировал значимое превосходство над традиционным подходом в профилактике рецидивов, особенно на ранних стадиях заболевания. При этом эффективность лечения определяется исходной степенью тяжести адгезивного процесса, что подчеркивает важность своевременной диагностики и начала терапии.

Полученные результаты не только расширяют фундаментальные представления о патогенезе внутриматочных синехий, но и имеют важное

практическое значение, создавая основу для персонализированного подхода к ведению пациенток с данной нозологией. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение отдаленных результатов лечения и оценку его влияния на восстановление репродуктивной функции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключении следует подчеркнуть, что проблема внутриматочных синехий имеет серьезную клиническую значимость, проявляющуюся в виде аменореи, скудных менструальных кровотечений, бесплодия и различных осложнений беременности [1, 25, 103]. Особенно тревожным фактором является высокая частота рецидивирования после лечения — от 21% до 41,9% [47, 89, 125], что демонстрирует ограниченность эффективности существующих профилактических мер.

Эпидемиологические данные указывают на существенную распространенность ВМС в России — от 3% до 13% среди внутриматочной патологии [6]. Систематический анализ, проведенный Hooker с соавторами, выявил, что у пациенток после многократных внутриматочных вмешательств этот показатель может достигать 19,1% (95% ДИ: 12,8-27,5%) [138]. Наблюдаемый рост заболеваемости среди женщин репродуктивного возраста непосредственно связан с увеличением количества внутриматочных операций [7], что требует разработки более совершенных методов профилактики и лечения данной патологии.

В ходе исследования был установлен комплекс клинико-анамнестических факторов риска рецидива ВМС, что имеет принципиальное значение для ранней профилактики рецидивов. Наиболее значимыми предикторами оказались верифицированный хронический эндометрит, ожирение и избыточная масса тела, рецидивирующий вагинит, хирургические аборт и повторные РДВ. Понимание роли этих факторов позволяет выделять группы риска и проводить целенаправленную профилактику рецидивов на ранних этапах.

Важным результатом исследования стало выявление характерных морфологических изменений эндометрия при рецидивирующих ВМС. Установлено значительно более частое отложение коллагена вокруг маточных желез (в 4,6 раза чаще), наличие диффузного и очагового фиброза стромы (в 3,7 и 3,3 раза чаще соответственно) и склеротических изменений спиральных артерий (в 2,4 раза чаще). Эти данные существенно углубляют понимание патогенеза рецидивирующих ВМС и открывают новые перспективы для таргетной терапии.

Принципиально новым является установление роли иммуногистохимических маркеров в развитии и рецидивировании ВМС. У пациенток с рецидивирующими ВМС обнаружена значимо более высокая экспрессия маркеров хронического воспаления (CD138, CD56, MMP-9, TNF-II) и профиброгенных факторов (TGFB1, CTGF), что не только подтверждает наличие персистирующего воспалительного процесса, но и демонстрирует усиленную активацию процессов фиброобразования в эндометрии. Это открытие имеет важное значение для разработки новых методов лечения, направленных на подавление воспалительных и профиброгенных сигнальных путей.

В практическом аспекте особую ценность представляет определение наиболее информативных гистероскопических критериев рецидивирующих ВМС: атрофия эндометрия, частичная/полная облитерация истмического отдела полости матки, микрополипоз эндометрия, отсутствие визуализации устьев маточных труб. Выявление этих критериев позволяет более точно оценивать риск рецидива и своевременно корректировать тактику лечения.

Значительным достижением исследования стала разработка двух высокоэффективных прогностических математических моделей. Первая модель, основанная на клинико-анамнестических предикторах, демонстрирует высокую чувствительность (85,9%) и специфичность (90,5%). Вторая модель, использующая морфологические и иммуногистохимические предикторы, также обладает высокой диагностической точностью (чувствительность 85,7%, специфичность 82,8%). Использование этих моделей позволяет персонифицировать подход к профилактике рецидивов ВМС.

Особо следует отметить разработанный комплексный метод лечения, включающий гистероскопический адгезиолизис с имплантацией противоспаечного геля, циклическую гормонотерапию и воздействие физическими факторами. Данный подход продемонстрировал убедительное превосходство над традиционным лечением, снижая частоту рецидивов в 3,5 раза. При этом наибольшая эффективность отмечена при легкой степени адгезивного процесса

(снижение частоты рецидивов в 4,1 раза), что подчеркивает важность раннего начала лечения.

Полученные результаты не только существенно расширяют современные представления о патогенезе рецидивирующих ВМС, но и предоставляют клиницистам эффективные инструменты для прогнозирования и профилактики рецидивов. Разработанные математические модели и комплексный метод лечения позволяют оптимизировать тактику ведения пациенток репродуктивного возраста и значительно улучшить исходы лечения.

Исследование позволило сделать следующие **выводы**:

1. Клинико-анамнестическими факторами риска рецидива внутриматочных синехий следует считать: морфологически верифицированный хронический эндометрит в анамнезе (ОШ=10,45; 95% ДИ: 4,67 – 23,37), ожирение и избыточную массу тела (ОШ=5,77; 95% ДИ: 1,82 – 18,24), хронический вагинит (ОШ=4,54; 95% ДИ: 1,57 – 13,05), хирургические аборты (ОШ=4,13; 95% ДИ: 1,27 – 13,33), повторные отдельные диагностические выскабливания слизистой тела матки и цервикального канала (ОШ=3,46; 95% ДИ: 1,63 – 7,31), полипэктомию в анамнезе (ОШ=3,19; 95% ДИ: 1,46 – 6,95), произведённые ранее миомэктомии (ОШ=2,95; 95% ДИ: 1,43 – 6,06), гистерорезектоскопию с использованием монополярной энергии (ОШ=2,84; 95% ДИ: 1,26 – 6,40), а также курение (ОШ=2,71; 95% ДИ: 1,32 – 5,55).

2. Морфологическими особенностями эндометрия пациенток репродуктивного возраста с рецидивами внутриматочных синехий являются достоверно ($p < 0,02$) более частое отложение коллагена вокруг желез эндометрия (21,9% против 4,8%), диффузный и очаговый фиброз стромы (соответственно, 23,4% против 6,3%; 46,9% против 14,3%) и наличие склеротических изменений спиральных артерий (34,4% против 14,3%).

3. Внутриматочные синехии при рецидивах характеризуются значимо более высокой ($p < 0,05$) экспрессией маркеров хронического воспаления в эндометрии: CD138 [3,00 (1,75-4,00) против 1,00 (0,00-2,00)], CD56 [46,50 (28,00-56,25) против 40,00 (20,00-53,50)], MMP-9 [11,00 усл.ед. (9,75-13,00) против 8,00

(5,00-10,00)] и TNF-II в железах [290,00 усл.ед. (270,00-300,00) против 270,00 (255,00-280,00)] и строме [270,00 усл.ед. (260,00-280,00) против 250,00 (240,00-265,00)] по сравнению с впервые выявленными, что свидетельствует о приоритетной роли персистирующего воспалительного процесса в их патогенезе.

4. Выраженный фиброгенез, сопровождающий рецидивирующее течение внутриматочных синехий, детерминирован иммуногистохимическими изменениями, такими как повышение ($p \leq 0,01$) экспрессии профиброгенных факторов в эндометрии: TGFB1 (280,00 усл.ед. [270,00-290,00] против 270,00 [250,00-280,00]) и CTGF в железах (280,00 усл.ед. [270,00-290,00] против 270,00 [250,00-280,00]) и строме (270,00 усл.ед. [260,00-280,00] против 250,00 [240,00-260,00]) по сравнению с группой с впервые выявленными синехиями.

5. Наиболее информативными гистероскопическими критериями рецидивов внутриматочных синехий являются ($p < 0,05$): атрофия эндометрия (ОШ=4,51; 95% ДИ: 1,40 - 14,64), частичная/полная облитерация истмического отдела (ОШ=3,90; 95% ДИ: 1,52 - 10,01), микрополипоз эндометрия (ОШ=2,91; 95% ДИ: 1,05 - 8,07), отсутствие визуализации устьев маточных труб (ОШ=2,72; 95% ДИ: 1,26 - 5,88), диффузная гиперемия эндометрия (ОШ=2,39; 95% ДИ: 1,06 - 5,35), и тяжелая степень адгезивно-фиброзных поражений (ОШ=2,15; 95% ДИ: 1,15 - 4,31).

6. Прогнозирование персонального риска рецидива внутриматочных синехий в репродуктивном возрасте высокоинформативно при использовании двух разработанных математических моделей: Модель 1 – на основе клинико-анамнестических предикторов (чувствительность - 85,9%, специфичность - 90,5%) и Модель 2 – с использованием морфологических и иммуногистохимических предикторов (чувствительность - 85,7%, специфичность - 82,8%).

7. Разработанный метод комплексного лечения внутриматочных синехий, включающий гистероскопический адгезиолизис с последующей имплантацией противоспаечного барьерного геля, циклическую гормонотерапию и воздействие физическими факторами (ультразвуковая терапия на зону проекции органов малого таза и дерматопарамибный электрофорез йода гальваническим током абдоминально-вагинально-сакрально), демонстрирует значимое ($p < 0,001$)

превосходство над традиционным подходом: более низкая частота рецидивов через 3 месяца наблюдения (в 3,5 раза, 14,0% против 49,0%).

Полученные результаты позволили сформировать **практические рекомендации:**

1. При обследовании пациенток репродуктивного возраста с ВМС необходимо выявлять в анамнезе указания на верифицированный хронический эндометрит, хронический вагинит, хирургические аборт, миомэктомии и повторные отдельные диагностические выскабливания слизистой тела матки и цервикального канала.

2. В целях прогнозирования риска рецидива ВМС целесообразно использовать разработанные математические модели: на основе клинко-анамнестических параметров (чувствительность 85,9%, специфичность 90,5%) и с использованием персональных морфологических и ИГХ маркеров (чувствительность 85,7%, специфичность 82,8%). Женщинам группы высокого риска следует проводить целенаправленную профилактику.

3. Для объективной оценки риска рецидива и определения тактики ведения пациенток в ходе гистероскопического исследования следует учитывать наличие маркеров, характерных для рецидивов синехий, а именно – атрофия эндометрия, частичная либо полная облитерация истмического отдела полости матки, микрополипов и диффузная гиперемия эндометрия.

4. Для профилактики рецидивов ВМС целесообразно использовать предложенный метод комплексного лечения, включающий гистероскопический адгезиолизис с последующей имплантацией противоспаечного барьерного геля, циклическую гормонотерапию и воздействие физическими факторами (ультразвуковая терапия и дерматопарамидный электрофорез йода).

5. После лечения с целью оценки состояния полости матки и исключения рецидива ВМС через 3 месяца следует выполнить контрольную офисную гистероскопию.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Дальнейшие исследования должны быть направлены на выявление новых биомаркеров риска фиброза и

вероятности адекватной регенерации эндометрия, поиск генетических предикторов склонности к избыточному патологическому рубцеванию, а также оценку эффективности инновационных методов терапии и профилактики рецидивов ВМС.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВМС - Внутриматочные синехии
- ВРТ - Вспомогательные репродуктивные технологии
- ДИ - Доверительный интервал
- ИГХ - Иммуногистохимический/иммуногистохимическое
- ИМТ - Индекс массы тела
- МВА - Мануальное вакуумное аспирирование
- МКБ-10 - Международная классификация болезней 10-го пересмотра
- МТ - Маточные трубы
- МЦ - Менструальный цикл
- ОР - Относительный риск
- ОШ - Отношение шансов
- РДВ - Раздельное диагностическое выскабливание
- РКИ - Рандомизированные контролируемые испытания
- СА - Синдром Ашермана
- ССС - Сердечно-сосудистая система
- УЗ - Ультразвуковой/ультразвуковая
- УЗИ - Ультразвуковое исследование
- ХЭ - Хронический эндометрит
- ЭВА - Электрическое вакуумное аспирирование
- ЭКО - Экстракорпоральное оплодотворение
- AFS - Американское общество фертильности
- AOR - Скорректированное отношение шансов
- AUC - Площадь под ROC-кривой
- CD138 - Кластер дифференцировки 138 (синдекан-1)
- CD56 - Кластер дифференцировки 56 (молекула клеточной адгезии нервных клеток)
- CTGF - Фактор роста соединительной ткани
- IL-6 - Интерлейкин 6
- lncRNAs - Длинные некодирующие РНК

MMP-9 - Матриксная металлопротеиназа 9

NF-каппа В - Ядерный фактор каппа В

NPV - Отрицательная прогностическая ценность

PDGF - Тромбоцитарный фактор роста

PPV - Положительная прогностическая ценность

PRP - Обогащенная тромбоцитами плазма

ROC - Операционная характеристическая кривая

Se - Чувствительность

Sp - Специфичность

TGF- β /TGFB1 - Трансформирующий фактор роста бета 1

TNF-II/TNF- α - Фактор некроза опухоли II/альфа

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова, В. Н. Комплексный метод подготовки к экстракорпоральному оплодотворению пациенток с внутриматочными синехиями / В. Н. Абрамова, А. Н. Тайц, М. А. Пугачева [и др.] // Педиатр. – 2023. – Т. 14, № 5. – С. 15-24. – DOI: 10.17816/PED625939. – EDN: NQDCWS.
2. Дробязко, П. А. Комплексная профилактика синдрома Ашермана при внутриматочной хирургии. Клинические примеры / П. А. Дробязко, А. А. Аксенова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2023. – № 6(132). – DOI: 10.23670/IRJ.2023.132.4. – EDN: LGTVFG.
3. Женская консультация : руководство / [Радзинский В. Е., Олина А. А., Оразов М. Р. и др. ; ответственные редакторы: Олина А. А., Оразов М. Р.] ; под редакцией члена-корреспондента РАН, профессора В. Е. Радзинского. – 4-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 565 с. : цв. ил., портр., табл. ; 21 см. – ISBN 978-5-9704-6002-3.
4. Краснова, И. А. Трехмерная эхография в оценке степени облитерации полости матки / И. А. Краснова, И. А. Есипова, В. Г. Бреусенко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2023. – Т. 22, № 6. – С. 36-45. – DOI: 10.20953/1726-1678-2023-6-36-45. – EDN: DZNUSG.
5. Леваков, С. А. Повышение эффективности исходов внутриматочной хирургии с использованием современных противоспаечных барьеров / С. А. Леваков, Н. А. Шешукова // Зарождение жизни. – 2024. – № 1. – С. 10-14. – DOI: 10.46393/27826384_2024_1_10. – EDN: OKJQTK.
6. 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.
7. Молотков, А. С. Опыт применения противоспаечного барьера на основе гиалуроната натрия и карбоксиметилцеллюлозы в гинекологической хирургии / А. С. Молотков, Э. Н. Попов, А. О. Иванова, Е. В. Казанцева // Медицинский совет. – 2019. – № 13. – С. 149-153.

8. Насырова, Н. И. Опыт применения противоспаечного геля в комплексной терапии пациенток с маточным фактором бесплодия / Н. И. Насырова, Ю. Э. Доброхотова, Л. А. Озолия [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2023. – Т. 6, № 4. – С. 326-331. – DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-1. – EDN: DMWKTP.
9. Оразов, М. Р. Внутриматочные синехии: старая проблема, новый взгляд / М. Р. Оразов, Л. М. Михалева, С. Я. Исмаилзаде, М. А. Союнов // Клинический разбор в общей медицине. – 2023. – Т. 4, № 9. – С. 36-40. – DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00306. – EDN: KDJTKP.
10. Оразов, М. Р. Прогнозирование рецидивирования внутриматочных синехий / М. Р. Оразов, Л. М. Михалёва, С. Я. Исмаилзаде // Трудный пациент. – 2021. – № 7.
11. Оразов, М. Р. Противоспаечные барьеры в клинической практике: персонификация менеджмента пациенток / М. Р. Оразов, В. Е. Радзинский, Л. М. Михалева, М. Б. Хамошина, С. Я. Исмаилзаде // Гинекология. – 2021. – № 6.
12. Оразов, М. Р. Эффективность лечения внутриматочных синехий у женщин репродуктивного возраста. Клинический случай / М. Р. Оразов, В. Е. Радзинский, Л. М. Михалева, Е. С. Силантьева, М. Б. Хамошина, С. Я. Исмаилзаде // Гинекология. – 2021. – № 5. – С. 435-439.
13. Ремнева, О. В. Синдром Ашермана: от этиологии до профилактики / О. В. Ремнева, О. А. Бельницкая, М. Б. Игитова [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2024. – № 2. – С. 122-134. – DOI: 10.52485/19986173_2024_2_122. – EDN: ANVIPR.
14. Щукина, Н. А. Внутриматочные синехии после миомэктомии / Н. А. Щукина, М. Г. Щербатых, Е. Л. Бабунашвили [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 6. – С. 134-140. – DOI: 10.18565/aig.2023.124. – EDN: YMIYKS.
15. 4DryField vs. hyalobarrier gel for preventing the recurrence of intrauterine adhesions - a pilot study / Z. Lisa, A. Richtarova, K. Hlinecka [et al.] // Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies. – 2025. – Vol. 34, № 1. – P. 71-77. – DOI: 10.1080/13645706.2024.2351829.

16. A proteomic atlas of ligand-receptor interactions at the ovine maternal-fetal interface reveals the role of histone lactylation in uterine remodeling / Q. Yang, J. Liu, Y. Wang [et al.] // *J Biol Chem.* – 2022. – DOI: 10.1016/j.jbc.2021.101456.
17. A retrospective cohort study to examine factors affecting live birth after hysteroscopic treatment of intrauterine adhesions / Y. Zhao, X. Huang, R. Huang [et al.] // *Fertil Steril.* – 2024. – Vol. 121, № 5. – P. 873-880. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2024.01.022.
18. Abel, M. K. Uterine synechiae after intrauterine device use: a case series / M. K. Abel, K. Wald, M. I. Cedars, M. Noel // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* – 2021. – Vol. 38, № 10. – P. 2625-2629. – DOI: 10.1007/s10815-021-02173-6.
19. Abou-Setta, A. M. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery / A. M. Abou-Setta, H. G. Al-Inany, C. M. Farquhar // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2013. – Vol. 2013, № 1. – P. CD005072.
20. Abudukeyoumu, A. Transforming growth factor- β 1 in intrauterine adhesion / A. Abudukeyoumu, M. Q. Li, F. Xie // *American Journal of Reproductive Immunology.* – 2020. – Vol. 84, № 2. – P. e13262. – DOI: 10.1111/aji.13262.
21. Acunzo, G. Effectiveness of auto-cross-linked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic adhesiolysis: a prospective, randomized, controlled study / G. Acunzo, M. Guida, M. Pellicano [et al.] // *Human Reproduction.* – 2003. – Vol. 18. – P. 1918-1921.
22. Adjuvants to prevent reformation of adhesions following adhesiolysis for Asherman syndrome: a systematic review and meta-analysis / J. Guo, X. Shi, F. Yu [et al.] // *Human Fertility.* – 2023. – Vol. 26, № 4. – P. 797-814.
23. An Overview of Bioactive Compounds' Role in Modulating the Nrf2/Keap1/NF- κ B Pathway to Alleviate Lipopolysaccharide-Induced Endometritis / M. Z. Khan, W. Chen, X. Liu [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2024. – Vol. 25, № 19. – P. 10319. – DOI: 10.3390/ijms251910319.

24. Application of a hyaluronic acid gel after intrauterine surgery may improve spontaneous fertility: a randomized controlled trial in New Zealand White rabbits / S. Huberlant, H. Fernandez, P. Vieille [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10. – P. e0125610.
25. Association of intrauterine synechiae with pituitary gonadotrophin pulse patterns: A pilot study / A. Gianfaldoni, C. Roa, R. Dos Santos Simões [et al.] // PLoS One. – 2023. – Vol. 18, № 12. – P. e0289075. – DOI: 10.1371/journal.pone.0289075.
26. Auto-Cross-Linked Hyaluronic Acid Gel for Prevention of Intrauterine Adhesions after Hysteroscopic Adhesiolysis: A Randomized Controlled Trial / Q. Zhou, X. Shi, S. Saravelos [et al.] // J Minim Invasive Gynecol. – 2021. – Vol. 28, № 2. – P. 307-313. – DOI: 10.1016/j.jmig.2020.06.030.
27. Baradwan, S. The association between menstrual cycle pattern and hysteroscopic march classification with endometrial thickness among infertile women with Asherman syndrome / S. Baradwan, A. Baradwan, D. Al-Jaroudi // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97, № 27. – P. e11314.
28. Berman, J.M. Asherman syndrome / J.M. Berman // Semin Reprod Med. – 2008. – Vol. 26, № 4. – P. 349-355.
29. Bortoletto, P. Asherman syndrome: current understanding and future directions / P. Bortoletto, A. Garzon, S.S. Goldstein [et al.] // F S Rep. – 2022. – Vol. 3, № 3. – P. 269-274.
30. Bosteels, J. Anti-adhesion therapy following operative hysteroscopy for treatment of female subfertility / J. Bosteels, S. Weyers, T.M. D'Hooghe [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. – Vol. 11, № 11. – P. CD011110.pub3.
31. Bosteels, J. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities / J. Bosteels, S. van Wessel, S. Weyers [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2018. – Vol. 12, № 12. – P. CD009461.pub4.
32. Carugno, J. Intrauterine adhesions. A sticky problem without a solution / J. Carugno, J. Okohue, N. Moawad // Fertility and Sterility. – 2024. – Vol. 122, № 2. – P. 274-275. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2024.04.039.

33. Cell-based therapy in thin endometrium and Asherman syndrome / N. Gharibeh, L. Aghebati-Maleki, J. Madani [et al.] // *Stem Cell Research & Therapy*. – 2022. – Vol. 13, № 1. – P. 33. – DOI: 10.1186/s13287-021-02698-8.
34. Chen, Y. Prevalence and impact of chronic endometritis in patients with intrauterine adhesions: a prospective cohort study / Y. Chen, L. Liu, Y. Luo, M. Chen, Y. Huan, R. Fang // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2017. – Vol. 24. – P. 74-79.
35. Cheong, M. L. Connective tissue growth factor mediates transforming growth factor β -induced collagen expression in human endometrial stromal cells / M. L. Cheong, T. H. Lai, W. B. Wu // *PLoS One*. – 2019. – DOI: 10.1371/journal.pone.0210765.
36. Chronic endometritis and recurrent reproductive failure: a systematic review and meta-analysis / C. Ticconi, A. Inversetti, S. Marraffa [et al.] // *Front Immunol*. – 2024. – DOI: 10.3389/fimmu.2024.1427454.
37. Chung, J.P.W. Incidence of intrauterine adhesion after ultrasound-guided manual vacuum aspiration (USG-MVA) for first-trimester miscarriages: a prospective cohort study / J.P.W. Chung, O.S.Y. Chau, T.S.M. Law [et al.] // *Arch Gynecol Obstet*. – 2024. – Vol. 309, № 2. – P. 669-678.
38. Cicinelli, E. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception / E. Cicinelli, M. Matteo, G. Trojano, P.C. Mitola, R. Tinelli, A. Vitagliano [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2018. – Vol. 79. – P. e12782.
39. Classification systems of Asherman's syndrome: An old problem with new directions / R. Manchanda, A. Rathore, J. Carugno [et al.] // *Minim Invasive Ther Allied Technol*. – 2021. – Vol. 30, № 5. – P. 304-310.
40. Combination Therapy of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Transplantation and Electroacupuncture for the Repair of Intrauterine Adhesions in Rats: Mechanisms and Functional Recovery / Z. Wang, L. Xia, J. Cheng [et al.] // *Reproductive Sciences*. – 2024. – DOI: 10.1007/s43032-024-01465-3.

41. Comparison of effectiveness of hyaluronan gel, intrauterine device and their combination for prevention adhesions in patients after intrauterine surgery: Systematic review and meta-analysis / A. Unanyan, L. Pivazyan, E. Krylova [et al.] // *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* – 2022. – Vol. 51, № 4. – P. 102334.
42. Concomitant Adenomyosis among Patients with Asherman Syndrome / J. Wang, P. Movilla, T. Chen [et al.] // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2021. – Vol. 28, № 2. – P. 358-365.e1. – DOI: 10.1016/j.jmig.2020.07.011.
43. Cordeiro Mitchell, C. N. Conservatively treated endometrial intraepithelial neoplasia/cancer: Risk of intrauterine synechiae / C. N. Cordeiro Mitchell, K. F. Hunkler, J. Y. Maher, R. A. Garbose, M. E. Gornet, L. J. Whiting-Collins, M. S. Christianson // *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction.* – 2021. – Vol. 50, № 5. – P. 101930. – DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101930.
44. Cui C., Xia L., Li J., Cheng J., Xia Y. The regulatory effect of electroacupuncture on endometrial M1-type macrophages in rats with intrauterine adhesions // *Zhen Ci Yan Jiu.* – 2024. – DOI: 10.13702/j.1000-0607.20230874.
45. Dan, J. Yangmo decoction versus hyaluronic acid gel in women with intrauterine re-adhesion after hysteroscopic adhesiolysis: a retrospective efficacy and safety analysis / J. Dan, Y. Cao // *BMC Women's Health.* – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 480. – DOI: 10.1186/s12905-023-02598-4.
46. Deans, R. Live birth rate and obstetric complications following the hysteroscopic management of intrauterine adhesions including Asherman syndrome / R. Deans, T. Vancaillie, W. Ledger [et al.] // *Hum Reprod.* – 2018. – Vol. 33, № 10. – P. 1847-1853.
47. Deans, R. Review of intrauterine adhesions / R. Deans, J. Abbott // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2010. – Vol. 17, № 5. – P. 555-569.
48. Decoding the endometrial niche of Asherman's Syndrome at single-cell resolution / X. Santamaria, B. Roson, R. Perez-Moraga [et al.] // *Nat Commun.* – 2023. – Vol. 14, № 1. – P. 5890. – DOI: 10.1038/s41467-023-41656-1.

49. Defective autophagy contributes to endometrial epithelial-mesenchymal transition in intrauterine adhesions / Z. Zhou, H. Wang, X. Zhang [et al.] // *Autophagy*. – 2022. – Vol. 18, № 10. – P. 2427-2442. – DOI: 10.1080/15548627.2022.2038994.
50. Ding, C. Ultrasound diagnostic of intrauterine adhesions: Systematic review and meta-analysis / C. Ding, W. Wei, F. Ding, J. Ding, B. Li, Q. Ma // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. – 2024. – Vol. 50, № 9. – P. 1681-1686. – DOI: 10.1111/jog.16027.
51. Ding, H. Comparing the efficacy and pregnancy outcome of intrauterine balloon and intrauterine contraceptive device in the prevention of adhesion reformation after hysteroscopic adhesiolysis in infertile women: a prospective, randomized, controlled trial study / H. Ding, H. Zhang, R. Qiao [et al.] // *Reprod Biol Endocrinol*. – 2024. – Vol. 22, № 1. – P. 49.
52. Ding, Y. A new tubal classification system for fertility prognosis after laparoscopic salpingostomy for tubal pregnancy / Y. Ding, X. Huang, D. Zhang [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2016. – Vol. 203. – P. 136-41.
53. Dou, Y. Short- and Long-term Outcomes of Postoperative Intrauterine Application of Hyaluronic Acid Gel: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials / Y. Dou, T. Yu, Z. Li, J. Wang, Y. Jiang, Y. Liu // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2022. – Vol. 29, № 8. – P. 934-942. – DOI: 10.1016/j.jmig.2022.05.006.
54. Dreisler, E. Asherman's syndrome: current perspectives on diagnosis and management / E. Dreisler, J.J. Kjer // *Int J Womens Health*. – 2019. – Vol. 11. – P. 191-198.
55. Driessen, S. R. Case-Mix Variables and Predictors for Outcomes of Laparoscopic Hysterectomy: A Systematic Review / S. R. Driessen, E. M. Sandberg, C. F. la Chapelle, A. R. Twijnstra, J. P. Rhemrev, F. W. Jansen // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2016. – DOI: 10.1016/j.jmig.2015.11.008.
56. Effects and safety of hyaluronic acid gel on intrauterine adhesion and fertility after intrauterine surgery: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials / Y. Luo, Y. Sun, B. Huang [et al.] // *American*

Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2024. – Vol. 231, № 1. – P. 36-50.35. – DOI: 10.1016/j.ajog.2023.12.039.

57. Effects of Asherman Syndrome on Maternal and Neonatal Morbidity with Evaluation by Conception Method / J. Wang, P. Movilla, B. Morales [et al.] // J Minim Invasive Gynecol. – 2021. – Vol. 28, № 7. – P. 1357-1366.e2. – DOI: 10.1016/j.jmig.2020.10.004.

58. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis / A. Vitagliano, C. Saccardi, M. Noventa [et al.] // Fertility and Sterility. – 2018. – Vol. 110. – P. 103-112.e1.

59. Efficacy and safety of hyaluronic acid gel for the prevention of intrauterine adhesion: a meta-analysis of randomized clinical trials / H. Liu, Y. Xu, N. Yi [et al.] // Gynecologic and Obstetric Investigation. – 2018. – Vol. 83. – P. 227-233.

60. Efficacy of estrogen therapy in patients with intrauterine adhesions: systematic review / J. Johary, M. Xue, X. Zhu [et al.] // Journal of Minimally Invasive Gynecology. – 2014. – Vol. 21, № 1. – P. 44-54.

61. Efficacy of hyaluronic acid on the prevention of intrauterine adhesion and the improvement of fertility: A meta-analysis of randomized trials / Y. R. Liu, B. Liu, B. P. Yang [et al.] // Complementary Therapies in Clinical Practice. – 2022. – Vol. 47. – P. 101575. – DOI: 10.1016/j.ctcp.2022.101575.

62. Electroacupuncture alleviates intrauterine adhesion through regulating autophagy in rats / J. Liu, Q. Zhu, Y. Pan [et al.] // Molecular Human Reproduction. – 2023. – DOI: 10.1093/molehr/gaad037.

63. Electroacupuncture improves endometrial receptivity through miRNA-223-3p-mediated regulation of leukemia inhibitory factor / signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway / F. You, X. Du, T. Zhang [et al.] // Bioengineered. – 2022. – DOI: 10.1080/21655979.2022.2062524.

64. Emingr, M. Prevention of intrauterine adhesions / M. Emingr, M. Halaj, M. Malčák, J. Hanáček // Ceska Gynekologie. – 2023. – Vol. 88, № 3. – P. 210-213. – DOI: 10.48095/cccg2023210.

65. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis / D. Gupta, M.L. Hull, I. Fraser [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – Vol. 4, № 4. – P. CD012165.
66. Enhanced myofibroblast differentiation of eMSCs in intrauterine adhesions / J. Song, M. Li, Y. Tao [et al.] // *Stem Cell Res Ther.* – 2025. – Vol. 16, № 1. – P. 35. – DOI: 10.1186/s13287-025-04183-y.
67. Etiology, treatment, and reproductive prognosis of women with moderate-to-severe intrauterine adhesions / S. Xiao, Y. Wan, M. Xue [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2014. – Vol. 125. – P. 121-124.
68. Evolution of biotechnological advances and regenerative therapies for endometrial disorders: a systematic review / A. Rodríguez-Eguren, C. Bueno-Fernandez, M. Gómez-Álvarez [et al.] // *Hum Reprod Update.* – 2024. – Vol. 30, № 5. – P. 584-613. – DOI: 10.1093/humupd/dmae013.
69. Expression and Potential Role of MMP-9 in Intrauterine Adhesion / C. Li, W. Wang, S. Sun [et al.] // *Mediators of Inflammation.* – 2021. – DOI: 10.1155/2021/6676510.
70. Expression of SOX2, NANOG and OCT4 in a mouse model of lipopolysaccharide-induced acute uterine injury and intrauterine adhesions / L. Xiao, Y. Song, W. Huang [et al.] // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2017. – Vol. 15. – P. 14.
71. Fang, Z. A. Expression and potential role of CXCL5 in the pathogenesis of intrauterine adhesions / Z. A. Fang, Y. He, C. Sun, L. Zhan, G. Zhou, B. Wei, S. Sun // *Journal of International Medical Research.* – 2021. – DOI: 10.1177/0300060521997718.
72. Fei, Z. Meta-analysis of the use of hyaluronic acid gel to prevent intrauterine adhesions after miscarriage / Z. Fei, X. Xin, H. Fei, C. Yuechong // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* – 2020. – Vol. 244. – P. 1-4. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.10.018.
73. Ferroptosis contributes to endometrial fibrosis in intrauterine adhesions / Q. Zhu, S. Yao, Z. Ye [et al.] // *Free Radic Biol Med.* – 2023. – Vol. 205. – P. 151-162. – DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.06.001.

74. Focus on the Primary Prevention of Intrauterine Adhesions: Current Concept and Vision / W. L. Lee, C. H. Liu, M. Cheng [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 10. – P. 5175. – DOI: 10.3390/ijms22105175.
75. Freedman, M. F. Avoiding Asherman's syndrome: refining our approach to uterine evacuation / M. F. Freedman, W. D. Schlaff // *Fertility and Sterility*. – 2021. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.06.037.
76. Fuchs, N. Intercoat (Oxiplex/AP gel) for preventing intrauterine adhesions after operative hysteroscopy for suspected retained products of conception: double-blind, prospective, randomized pilot study / N. Fuchs, N. Smorgick, I. Ben Ami [et al.] // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2014. – Vol. 21. – P. 126-130.
77. Gao, L. Epigenetic alternations and targeted therapy in intrauterine adhesion: A comparative study / L. Gao, E. Liang, D. Zhang, Y. Zhang, X. Zhang, G. Jiang, S. Chen, N. Li, X. Wang, Y. Shen // *Genomics*. – 2023. – DOI: 10.1016/j.ygeno.2023.110673.
78. Hanstede, M. M. F. Live births after Asherman syndrome treatment / M. M. F. Hanstede, E. van der Meij, S. Veersema, M. H. Emanuel // *Fertility and Sterility*. – 2021. – Vol. 116, № 4. – P. 1181-1187. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.05.099.
79. Hanstede, M. M. F. Results of centralized Asherman surgery, 2003–2013 / M. M. F. Hanstede, E. van der Meij, L. Goedemans, M. H. Emanuel // *Fertility and Sterility*. – 2015. – Vol. 104, № 6. – P. 1561–1568.
80. Heinonen, P. K. Kohtukiinnikkeet ja Ashermanin oireyhtymä [Intrauterine adhesions--Asherman's syndrome] / P. K. Heinonen // *Duodecim*. – 2010. – Vol. 126, № 21. – P. 2486-91.
81. Hooker, A. B. Prevention of Intrauterine Adhesions: The Way to Go / A. B. Hooker // *BJOG*. – 2025. – Vol. 132, № 2. – P. 165-166. – DOI: 10.1111/1471-0528.17968.
82. Hysteroscopic Management of Asherman's Syndrome / Z. Khan, J. M. Goldberg // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2018. – DOI: 10.1016/j.jmig.2017.09.020.

83. Hysteroscopic treatment of Asherman's syndrome / A. Magos // *Reproductive BioMedicine Online*. – 2002. – DOI: 10.1016/s1472-6483(12)60116-3.
84. In situ delivery of apoptotic bodies derived from mesenchymal stem cells via a hyaluronic acid hydrogel: A therapy for intrauterine adhesions / L. Xin, C. Wei, X. Tong [et al.] // *Bioact Mater.* – 2021. – Vol. 12. – P. 107-119. – DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.10.025.
85. In vitro fertilization and embryo transfer may improve live birth rate for patients with intrauterine adhesions after hysteroscopic adhesiolysis / D. Sun, X. Yang, Y. Hou [et al.] // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2022. – Vol. 47, № 11. – P. 1559-1567.
86. Injectable alginate-based zwitterionic hydrogels promoting endometrial repair and restoring fertility / S. Zhang, E. Jia, W. Zhang [et al.] // *Int J Biol Macromol.* – 2024. – Vol. 275, Pt 1. – P. 133458.
87. Intrauterine adhesion / P. H. Wang, S. T. Yang, W. H. Chang [et al.] // *Taiwan J Obstet Gynecol.* – 2024. – Vol. 63, № 3. – P. 312-319. – DOI: 10.1016/j.tjog.2024.02.004.
88. Intrauterine adhesions treated with hysteroscopic adhesiolysis and subsequent obstetric outcome: A retrospective matched cohort study / W. Hong, Z. Wu, L. Li, B. Wang, X. Li // *BJOG.* – 2025. – Vol. 132, № 2. – P. 155-164. – DOI: 10.1111/1471-0528.17793.
89. Intrauterine adhesions: current understanding of etiology, pathogenesis, diagnosis, and therapy / W.L. Lee, C.C. Chu, W.H. Chen [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 10. – P. 5175.
90. Intrauterine administration of G-CSF for promoting endometrial growth after hysteroscopic adhesiolysis: a randomized controlled trial / Y. Zhang, X. Chen, S. Chen [et al.] // *Hum Reprod.* – 2022. – Vol. 37, № 4. – P. 725-733. – DOI: 10.1093/humrep/deac023.
91. Intrauterine interventions options for preventing recurrence after hysteroscopic adhesiolysis: a systematic review and network meta-analysis of

randomized controlled trials / R. Tang, W. Zhang, X. Xiao [et al.] // Arch Gynecol Obstet. – 2024. – Vol. 309, № 5. – P. 1847-1861.

92. Kang, K. MRI for Diagnosing Intrauterine Adhesions / K. Kang, A. Wang, H. Wu // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. – 2023. – Vol. 45, № 10. – P. 102168. – DOI: 10.1016/j.jogc.2023.06.004.

93. Khan, Z. Etiology, Risk Factors, and Management of Asherman Syndrome / Z. Khan // Obstetrics & Gynecology. – 2023. – Vol. 142, № 3. – P. 543-554.

94. Kim, J. Prognostic significance of L1CAM expression in addition to ProMisE in endometrial cancer / J. Kim, S.I. Kim, N.R. Kim [et al.] // Gynecol Oncol. – 2023. – Vol. 174. – P. 231-238.

95. Kitaya, K. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications / K. Kitaya, H. Matsubayashi, K. Yamaguchi, R. Nishiyama, Y. Takaya, T. Ishikawa [et al.] // American Journal of Reproductive Immunology. – 2016. – Vol. 75. – P. 13-22

96. Krajčovičová, R. The role of hyaluronan in Asherman's syndrome therapy / R. Krajčovičová, R. Hudeček, P. Ventruba, K. Surgentová // Journal of Gynecologic Surgery. – 2015. – Vol. 31. – P. 250-254.

97. Kuroda, K. Molecular mechanisms and potential therapeutic strategies for intrauterine adhesions / K. Kuroda, A. Katabuchi, A. Kamada [et al.] // Fertil Steril. – 2022. – Vol. 118, № 3. – P. 568-575.

98. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis / T. Z. Jacobson, J. M. Duffy, D. Barlow [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2010. – Vol. 1. – P. CD001398.pub2.

99. Liu, F. Cell and biomaterial-based approaches to uterus regeneration / F. Liu, S. Hu, S. Wang, K. Cheng // Regenerative Biomaterials. – 2019. – Vol. 6. – P. 141-148.

100. Liu, T. Repairing and Regenerating Injured Endometrium Methods / T. Liu, B. He, X. Xu // Reproductive Sciences. – 2023. – Vol. 30, № 6. – P. 1724-1736. – DOI: 10.1007/s43032-022-01108-5.

101. Lv, Q. Adult stem cells in endometrial regeneration: Molecular insights and clinical applications / Q. Lv, L. Wang, X. Luo, X. Chen // *Mol Reprod Dev.* – 2021. – Vol. 88, № 6. – P. 379-394.
102. March, C.M. Asherman's syndrome / C.M. March // *Reprod Biomed Online.* – 2011. – Vol. 23, № 1. – P. 63-76.
103. March, C.M. Intrauterine adhesions / C.M. March // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 1995. – Vol. 22, № 3. – P. 491-505.
104. Maternal and embryonic signals cause functional differentiation of luminal epithelial cells and receptivity establishment / H.Q. Wang, Y. Liu, D. Li [et al.] // *Dev Cell.* – 2023. – Vol. 58, № 21. – P. 2376-2392.e6.
105. Mechanism of electroacupuncture in treating uterine endometrial fibrosis in intrauterine adhesions rats based on Wnt/ β -catenin pathway-mediated epithelial-mesenchymal transition / J. Li, L. Xia, C. Cui [et al.] // *Zhen Ci Yan Jiu.* – 2024. – DOI: 10.13702/j.1000-0607.20240101.
106. Melatonin-Primed MSCs Alleviate Intrauterine Adhesions by Affecting MSC-Expressed Galectin-3 on Macrophage Polarization / Q. Jiang, J. Li, Y. Pan [et al.] // *Stem Cells.* – 2022. – Vol. 40, № 10. – P. 919-931. – DOI: 10.1093/stmcls/sxac049.
107. Meresman, G.F. Plants as source of new therapies for endometriosis: a review of preclinical and clinical studies / G.F. Meresman, M. Götte, M.W. Laschke // *Hum Reprod Update.* – 2021. – Vol. 27, № 2. – P. 367-392.
108. Multiresponsive Microcapsules for Prevention of Intrauterine Adhesion / J. Wang, Q. Chen, Y. Wang [et al.] // *ACS Nano.* – 2025. – DOI: 10.1021/acsnano.4c17645.
109. Mycobiome Dysbiosis in Women with Intrauterine Adhesions / N. N. Liu, X. Zhao, J. C. Tan [et al.] // *Microbiology Spectrum.* – 2022. – Vol. 10, № 4. – P. e0132422. – DOI: 10.1128/spectrum.01324-22.
110. 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 [et al.] // *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* – 2019. – Vol. 26. – P. 94-99.

111. Nisenblat, V. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis / V. Nisenblat, P. M. Bossuyt, R. Shaikh [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – Vol. 5, № 5. – P. CD012179.

112. Postsurgical barrier strategies to avoid the recurrence of intrauterine adhesion formation after hysteroscopic adhesiolysis: a network meta-analysis of randomized controlled trials / S. G. Vitale, G. Riemma, J. Carugno [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, № 4. – P. 487-498.e8. – DOI: 10.1016/j.ajog.2021.09.015.

113. Preliminary functional inquiry of lncRNA ENST00000433673 in embryo implantation using bioinformatics analysis / D. Li, W. Jiang, Y. Jiang [et al.] // *Systems Biology in Reproductive Medicine.* – 2019. – Vol. 65, № 2. – P. 164-173.

114. Prevalence of and risk factors for chronic endometritis in patients with intrauterine disorders after hysteroscopic surgery / K. Kuroda, A. Yamanaka, S. Takamizawa [et al.] // *Fertility and Sterility.* – 2022. – Vol. 118, № 3. – P. 568-575. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.05.029.

115. Prevalence of Intrauterine Adhesions after Myomectomy: A Prospective Multicenter Observational Study / A. S. Laganà, S. Garzon, S. Dababou [et al.] // *Gynecologic and Obstetric Investigation.* – 2022. – Vol. 87, № 1. – P. 62-69. – DOI: 10.1159/000522583.

116. 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 [et al.] // *Fertility and Sterility.* – 2017. – Vol. 107. – P. 1223-1231.

117. Proposal for a new classification of intrauterine adhesions by sites / R. B. Lasmar, B. P. Lasmar, S. Haimovich [et al.] // *International Journal of Gynaecology and Obstetrics.* – 2024. – DOI: 10.1002/ijgo.16034.

118. Rajabloo, Y. Therapeutic Potential of Menstrual Blood-Derived Stem Cells in Attenuating Uterine Adhesion: Novel Strategies and Future Prospect / Y. Rajabloo, A. M. Al-Asady, A. Avan [et al.] // *Curr Pharm Des.* – 2025. – DOI: 10.2174/0113816128348717250108184050.

119. Reconstructable Uterus-Derived Materials for Uterus Recovery toward Efficient Live Births / X. Yi, F. Liu, K. Gao [et al.] // *Adv Mater.* – 2022. – Vol. 34, № 8. – P. e2106510.

120. Rein, D. T. Hysteroscopic management of residual trophoblastic tissue is superior to ultrasound-guided curettage / D. T. Rein, T. Schmidt, A. P. Hess [et al.] // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2011. – Vol. 18, № 6. – P. 774-778.

121. Reproductive outcomes in women with mild intrauterine adhesions; a systematic review and meta-analysis / A. B. Hooker, F. J. Mansvelder, R. G. Elbers, Z. Frijmersum // *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* – 2022. – Vol. 35, № 25. – P. 6933-6941. – DOI: 10.1080/14767058.2021.1931103.

122. Reproductive outcomes of women with moderate to severe intrauterine adhesions after transcervical resection of adhesion: A systematic review and meta-analysis / M. He, Q. Chen, J. He [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2023. – Vol. 102, № 11. – P. e33258. – DOI: 10.1097/MD.00000000000033258.

123. Reproductive performance of women with and without intrauterine adhesions following recurrent dilatation and curettage for miscarriage: long-term follow-up of a randomized controlled trial / A. B. Hooker, R. A. de Leeuw, J. W. R. Twisk [et al.] // *Human Reproduction.* – 2021. – Vol. 36, № 1. – P. 70-81. – DOI: 10.1093/humrep/deaa289.

124. Review of Asherman syndrome and its hysteroscopic treatment outcomes: experience in a low-resource setting / M. Siferih, T. Gebre, F. Hunduma [et al.] // *BMC Womens Health.* – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 99. – DOI: 10.1186/s12905-024-02944-0.

125. Richtárová, A. Asherman syndrome / A. Richtárová, M. Mára, L. Hašlík [et al.] // *Ceska Gynekol.* – 2022. – Vol. 87, № 4. – P. 249-254.

126. Robinson, J. K. An Argument for Quality Improvement in Asherman Syndrome Counseling / J. K. Robinson, A. Ramanathan, R. Thompson // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2023. – Vol. 30, № 3. – P. 165-166. – DOI: 10.1016/j.jmig.2023.01.002.

127. Role of Transforming Growth Factor- β 1 and Smads Signaling Pathway in Intrauterine Adhesion / U. Salma, M. Xue, M. S. Ali Sheikh [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 4158287. – DOI: 10.1155/2016/4158287.

128. Role of Wnt/ β -catenin signaling pathway in endometrial fibrosis associated with intrauterine adhesions / T. Liu, X. Chen, X. Kong [et al.] // *Reprod Sci.* – 2023. – Vol. 30, № 6. – P. 1724-1736.

129. Ru single-atom nanozymes targeting ROS-ferroptosis pathways for enhanced endometrial regeneration in intrauterine adhesion therapy / Y. Liang, J. Meng, Z. Yu [et al.] // *Biomaterials.* – 2025. – Vol. 315. – P. 122923. – DOI: 10.1016/j.biomaterials.2024.122923.

130. Salazar, C. A. A comprehensive review of Asherman's syndrome: causes, symptoms and treatment options / C. A. Salazar, K. Isaacson, S. Morris // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2017. – DOI: 10.1097/GCO.0000000000000378.

131. Sánchez-Ruiz, R. Chronic endometritis and fertility: A binomial linked by microorganisms / R. Sánchez-Ruiz, I. Hernández-Chico, B. Lara-Del-Río [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2025. – Vol. 305. – P. 86-91. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2024.11.032.

132. Shabanian, S. Local renin-angiotensin system molecular mechanisms in intrauterine adhesions formation following gynecological operations, new strategy for novel treatment / S. Shabanian, M. Khazaie, G. A. Ferns, M. H. Arjmand // *J Obstet Gynaecol.* – 2022. – Vol. 42, № 6. – P. 1613-1618. – DOI: 10.1080/01443615.2022.2036972.

133. Singh, N. Endometritis - Diagnosis, Treatment and its impact on fertility - A Scoping Review / N. Singh, A. Sethi // *JBRA Assist Reprod.* – 2022. – DOI: 10.5935/1518-0557.20220015.

134. Smikle, C. Asherman Syndrome / C. Smikle, S. N. S. Yarrarapu, S. Khetarpal // *StatPearls [Internet].* – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.

135. Stem Cell-Based Therapy for Asherman Syndrome: Promises and Challenges / Y. Gao, G. Wu, Y. Xu [et al.] // *Cell Transplantation.* – 2021. – Vol. 30. – P. 9636897211020734. – DOI: 10.1177/09636897211020734.

136. Supplements to Conventional Treatment After Hysteroscopic Lysis of Intrauterine Adhesions: A Systematic Review / R. Konci, N. Caminsky, T. Tulandi, M. H. Dahan // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. – 2020. – DOI: 10.1016/j.jogc.2019.09.008.

137. Surgical and Reproductive Outcomes after Hysteroscopic Removal of Retained Products of Conception: A Systematic Review and Meta-analysis / S. G. Vitale, J. P. Parry, J. Carugno [et al.] // *J Minim Invasive Gynecol*. – 2021. – DOI: 10.1016/j.jmig.2020.10.028.

138. 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 [et al.] // *Human Reproduction Update*. – 2014. – Vol. 20, № 2. – P. 262-278.

139. 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 [et al.] // *Ann Med Health Sci Res*. – 2015. – Vol. 5, № 6. – P. 442-446.

140. Targeting endometrial inflammation in intrauterine adhesion ameliorates endometrial fibrosis by priming MSCs to secrete C1INH / S. Yao, Z. Zhou, L. Wang [et al.] // *iScience*. – 2023. – Vol. 26, № 7. – P. 107201. – DOI: 10.1016/j.isci.2023.107201.

141. The effectiveness of anti-adhesion gel after hysteroscopic adhesiolysis in patients with Asherman syndrome / F. Sevinç, İ. Yegin Akçay, E. Semen [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res*. – 2021. – Vol. 47, № 4. – P. 1549-1555.

142. The efficacy of auto-cross-linked hyaluronic acid gel in addition to oestradiol and intrauterine balloon insertion in the prevention of adhesion reformation after hysteroscopic adhesiolysis / Y. Guo, X. Shi, D. Song [et al.] // *Reproductive BioMedicine Online*. – 2022. – Vol. 45, № 3. – P. 501-507.

143. The impact of chronic endometritis on endometrial fibrosis and reproductive prognosis in patients with moderate and severe intrauterine adhesions: a prospective cohort study / L. Liu, H. Yang, Y. Guo [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2019. – Vol. 111, № 5. – P. 1002-1010.e2. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.006.

144. The impact of intrauterine adhesions on endometrial receptivity in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer / Y. Ouyang, Y. Peng, M. Zheng [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2025. – Vol. 15. – P. 1489839. – DOI: 10.3389/fendo.2024.1489839.

145. The link between intrauterine adhesions and impaired reproductive performance: a systematic review of the literature / A. B. Hooker, R. A. de Leeuw, M. H. Emanuel [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2022. – DOI: 10.1186/s12884-022-05164-2.

146. The perinatal outcomes of women treated for Asherman syndrome: a propensity score-matched cohort study / M. Mára, M. Borčinová, Z. Lisá [et al.] // *Human Reproduction*. – 2023. – Vol. 38, № 7. – P. 1297-1304. – DOI: 10.1093/humrep/dead092.

147. Therapeutic options and drug delivery strategies for the prevention of intrauterine adhesions / L. Kou, X. Jiang, S. Xiao [et al.] // *Journal of Controlled Release*. – 2020. – Vol. 318. – P. 25-37.

148. Therapeutic strategies: Bioactive hydrogels oxidized sodium alginate/strontium/betamethasone for preventing intrauterine adhesion / F. Wu, Q. Miao, J. Zhou [et al.] // *Int J Biol Macromol*. – 2025. – Vol. 300. – P. 140220. – DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2025.140220.

149. Torres-De La Roche, L. A. Adhesions and Anti-Adhesion Systems Highlights / L. A. Torres-De La Roche, R. Campo, R. Devassy [et al.] // *Facts, Views & Vision in ObGyn*. – 2019. – Vol. 11, № 2. – P. 137-149.

150. Treatment of intrauterine adhesions and subsequent pregnancy outcomes in an in vitro fertilization population / R. M. Mortimer, A. Lanes, S. S. Srouji [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2024. – Vol. 231, № 5. – P. 536.e1-536.e10. – DOI: 10.1016/j.ajog.2024.05.026.

151. Treatment of synechiae related to infertility / M. Jegaden, S. Mirallié, V. Letouzey [et al.] // *Gynecologie, Obstetrique, Fertilité & Senologie*. – 2021. – Vol. 49, № 12. – P. 930-935.

152. Treatment strategies for intrauterine adhesion: focus on the exosomes and hydrogels / F. Wu, N. Lei, S. Yang [et al.] // *Front Bioeng Biotechnol.* – 2023. – Vol. 11. – P. 1264006.

153. Trinh, T. T. Effectiveness of Hyaluronic Acid Gel and Intrauterine Devices in Prevention of Intrauterine Adhesions after Hysteroscopic Adhesiolysis in Infertile Women / T. T. Trinh, K. D. Nguyen, H. V. Pham [et al.] // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2022. – Vol. 29, № 2. – P. 284-290. – DOI: 10.1016/j.jmig.2021.08.010.

154. Tsapanos, V.S. The role of Seprafilm bioresorbable membrane in the prevention and therapy of endometrial synechiae / V.S. Tsapanos, L.P. Stathopoulou, V.S. Papathanassopoulou, V.A. Tzingounis // *Journal of Biomedical Materials Research.* – 2002. – Vol. 63. – P. 10-14.

155. Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Seeded on Small Intestinal Submucosa to Repair the Uterine Wall Injuries / M. Qu, M. He, H. Wang [et al.] // *Tissue Eng Part C Methods.* – 2022. – Vol. 28, № 11. – P. 589-598.

156. Value of intrauterine platelet-rich concentrates in patients with intrauterine adhesions after hysteroscopy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / S. Korany, S. Baradwan, E. Badghish [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* – 2022. – Vol. 271. – P. 63-70.

157. Wang, X. Elevated NF-kappaB signaling in Asherman syndrome patients and animal models / X. Wang, N. Ma, Q. Sun [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8. – P. 15399-15406

158. Xiao, S. Prevention of intrauterine adhesion with auto-crosslinked hyaluronic acid gel: a prospective, randomized, controlled clinical study / S. Xiao, Y. Wan, F. Zou [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2015. – Vol. 50, № 1. – P. 32-36.

159. Yamazaki, H. The prognosis of endometrial cancers stratified with conventional risk factors and modified molecular classification / H. Yamazaki, H. Asano, K. C. Hatanaka [et al.] // *Cancer Sci.* – 2022. – Vol. 113, № 9. – P. 3134-3147.

160. Yan, Y. The Effect of Adjuvant Treatment to Prevent and Treat Intrauterine Adhesions: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / Y. Yan, D. Xu // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2018. – Vol. 25, № 4. – P. 589-599.

161. Zhao, G. Mechanistic insights into intrauterine adhesions / G. Zhao, Y. Hu // *Semin Immunopathol.* – 2024. – Vol. 47, № 1. – P. 3. – DOI: 10.1007/s00281-024-01030-9.

162. Zhao, X. The density of endometrial glandular openings: a novel variable to predict the live birth rate in patients with intrauterine adhesions following hysteroscopic adhesiolysis / X. Zhao, B. Gao, X. Yang [et al.] // *Hum Reprod.* – 2021. – Vol. 36, № 4. – P. 965-975. – DOI: 10.1093/humrep/deaa377.