

Исмаилзаде Севиндж Ядулла кызы

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

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.3.2. Патологическая анатомия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института.

Научные руководители:

профессор кафедры акушерства и гинекологии
с курсом перинатологии МИ РУДН,
доктор медицинских наук

**Оразов
Мекан Рахимбердыевич**

директор, зав. лабораторией клинической
морфологии «НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына»
ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»,
засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН,
доктор медицинских наук, профессор

**Михалева
Людмила Михайловна**

Официальные оппоненты:

профессор кафедры акушерства и гинекологии №1
лечебного факультета ФGAOY BO
Первый МГМУ им. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет),
доктор медицинских наук, профессор

**Зуев
Владимир Михайлович**

заведующий отделом патоморфологии,
заведующий патологоанатомическим отделением
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»,
доктор медицинских наук

**Толибова
Гулрухсор Хайбуллоевна**

Ведущая организация: государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. акад. В.И. Краснопольского» (101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а).

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.017 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovet/dissertacionnye-sovety/pds-0300017>.

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.017
доктор медицинских наук, профессор

**Костин
Игорь Николаевич**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В настоящее время одной из нерешенных проблем репродуктивной медицины во всем мире остаются внутриматочные синехии (ВМС), которые дефинируются как мультифакториальный полигенный синдром с различными формами клинических детерминант — от асимптомного течения до абсолютной инфертильности и осложнений имплантации и гестации (Оразов М.Р. и соавт., 2022; Siferih M. et al., 2024).

В Российской Федерации распространенность ВМС в структуре внутриматочных заболеваний колеблется от 3 до 13% (Макаренко Т.А. и соавт., 2018). Особую тревогу вызывает рост числа пациенток репродуктивного возраста с данным заболеванием, что связано с увеличением количества внутриматочных оперативных вмешательств (Siferih M. et al., 2024; Hooker A.B. et al., 2025; Hong W. et al., 2025).

Установлено, что распространенность ВМС в мире достигает 19,1% (95% ДИ: 12,8 - 27,5%) (Hooker A.B. et al., 2022). При этом частота рецидива ВМС после лечения варьирует от 21% до 41,9% (Lee W.L. et al., 2021; Richtárová A. et al., 2022), что указывает на недостаточную эффективность существующих методов профилактики повторного формирования синехий.

Клиническая значимость проблемы определяется также широким спектром симптомов, включая скудные менструации, аменорею, бесплодие и другие осложнения (Абрамова В.Н. и соавт., 2023; Gianfaldoni A. et al., 2023). Установлено, что у 83% пациенток, страдающих ВМС, после успешного гистероскопического адгезиолизиса при наступлении беременности зафиксирована высокая частота патологического течения беременности (Радзинский В.Е. и соавт., 2021; Абрамова В.Н. и соавт., 2023; Hooker A.B. et al., 2025; Hong W. et al., 2025).

Многофакторность этиологии, низкая результативность лечения адгезивного процесса полости матки определяют приоритетность поиска новых методов не только терапии, но прежде всего прогнозирования исходов и профилактики ВМС, при этом исследования по оценке эффективности того или иного метода должны отличаться высоким качеством (Оразов М.Р. и соавт., 2024; Richtárová A., 2022; Hooker A.B. et al., 2022).

Степень разработанности темы. Несмотря на длительную историю изучения различных клинико-патогенетических аспектов ВМС, остается ряд нерешенных вопросов, требующих дальнейшего исследования. В первую очередь следует признать, что в настоящее время отсутствуют неинвазивные методы достоверной диагностики заболевания и эффективного прогнозирования риска рецидива после хирургического лечения (Lee W.L. et al., 2021; Richtárová A. et al., 2022). Существенной проблемой остается отсутствие единых подходов к классификации ВМС и стратификации пациенток по риску рецидива, что затрудняет сравнение результатов различных исследований и разработку стандартизированных протоколов лечения.

В основе формирования ВМС лежат сложные взаимодействия различных молекулярных и клеточных механизмов в эндометрии. Данные исследований последних лет демонстрируют ключевую роль трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF- β 1) в формировании внутриматочных адгезий (Abudukeyoumu A. et al., 2020). Кроме того, недавние исследования в области молекулярной биологии открыли новые перспективы в понимании патогенеза и потенциальном лечении ВМС, включая роль сигнального пути Wnt/ β -катенина в развитии фиброза эндометрия (Liu T. et al., 2023). Однако механизмы образования и рецидива ВМС на молекулярном и клеточном уровнях изучены недостаточно, что ограничивает разработку таргетных терапевтических подходов (Оразов М.Р. и соавт., 2024).

Особую озабоченность вызывает отсутствие эффективных схем профилактики рецидивов ВМС, что подтверждается высокой частотой повторного выявления синехий после хирургического лечения. Данные научной литературы свидетельствуют о том, что выраженность исходных адгезий в полости матки влияет на вероятность рецидива и снижает репродуктивный прогноз (Sun D. et al., 2022). Это, в свою очередь, подчеркивает важность разработки эффективных методов прогнозирования риска рецидива для персонализации профилактических мероприятий.

Таким образом, актуальность проблемы прогнозирования и профилактики рецидивов ВМС обусловлена их высокой частотой, отсутствием стандартизированных предиктивных подходов, необходимостью углубления клинически значимых представлений о молекулярных механизмах патогенеза заболевания и социально-демографической значимостью возможного улучшения репродуктивных исходов у женщин детородного возраста. Решение этих вопросов позволит оптимизировать тактику ведения пациенток с ВМС, снизить частоту рецидивов и улучшить их репродуктивные исходы. Все перечисленное выше определило актуальность и выбор темы настоящего исследования.

Цель исследования: улучшить исходы прогнозирования и профилактики рецидивов внутриматочных синехий в репродуктивном возрасте.

Задачи исследования:

1. Выявить клинико-анамнестические 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 клинико-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 C1. «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. 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-II, 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 дерматопарамидный 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 (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). 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).

На проспективном этапе исследования выборка включала 127 пациенток репродуктивного возраста (15-49 лет) с диагнозом Внутриматочные синехии (МКБ-10: N85.6), разделенных на две группы: с впервые выявленными синехиями (n=63) и с их рецидивом (n=64). На основании анализа медицинской документации были определены статистически значимые клинико-анамнестические факторы и предикторы риска рецидива и разработаны математические модели прогнозирования заболевания.

Всем пациенткам проводили диагностическую гистероскопию для определения состояния полости матки, эндометрия и степени адгезивно-фиброзных поражений эндометрия согласно гистероскопической классификации Оразова М.Р. и Радзинского В.Е. (2020 г.). С целью объективизации результатов все гистероскопии выполняли два врача-эксперта 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). Гистероскопию производили в фолликулярную фазу менструального цикла (7-12 день).

У всех участниц забор эндометрия осуществляли в среднюю пролиферативную фазу менструального цикла (8-10 день, в ходе гистероскопии и прицельной биопсии) для морфологического и ИГХ исследования. Группу морфологического контроля составили 30 пациенток, поступивших в стационар с подозрением на ВМС по данным УЗИ, которым в ходе диагностической гистероскопии диагноз Внутриматочные синехии (N85.6) исключили.

Результаты морфологического исследования оценивали в соответствии с общепринятыми критериями (MacGregor R. et al., 2022). Рутинное патоморфологическое исследование производили с помощью метода световой микроскопии, которому предшествовала стандартная подготовка биоптатов (фиксация в нейтральном формалине, гистологическая проводка, окрашивание гематоксилином и эозином).

ИГХ 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. Оценивали экспрессию с использованием иммунофлуоресценции Ventana BenchMark Ultra (Roche Tissue Diagnostics, США) и микроскопа Leica DMLB (Leica Microsystems, Германия).

В проспективный лечебный этап исследования вошла 101 пациентка с верифицированным диагнозом N85.6 Внутриматочные синехии (рецидив, возникший в течение 3-6 месяцев после гистероскопического адгезиолизиса). Все участницы планировали в ближайшее время реализацию репродуктивной функции и дали информированное согласие на участие.

В ходе исследования методом слепой рандомизации пациентки 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 противоспаечного геля на основе гиалуроната натрия («Антиадгезин» производства Genewel Co., Ltd., Корея), циклическую гормональную терапию [трансдермальные эстрогены (Эстрогель, Безен Интернациональ Лаб, Безен Мэнюфекчуриг Белджиум, Дельфарм Дрогенбос СА, Бельгия) и микронизированный прогестерон (Утрожестан, Безен Интернациональ Лаб, Безен Мэнюфекчуриг Белджиум, Бельгия)], а также воздействие физическими факторами (ультразвуковая терапия на зону проекции органов малого таза и дерматопарамибный электрофорез йода гальваническим током абдоминально-вагинально-сакрально на аппарате «BTL4000-Рpremium-G» (BTL Corporate, Чехия). Группа сравнения (n=51) получала стандартное лечение в виде гистероскопического адгезиолизиса и циклической гормонотерапии (трансдермальные эстрогены и микронизированный прогестерон). Эффективность лечения оценивали через 3 месяца в ходе контрольной офисной гистероскопии с использованием эндоскопического оборудования Karl Storz.

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), 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.

Всем участницам диссертационного исследования выполняли клинико-лабораторные и инструментальные методы обследования, регламентированные приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1130н от 20 октября 2020 года "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология" (зарег. в Минюсте России 12 ноября 2020 года № 60869).

Дизайн диссертационного исследования представлен на Рисунке 1.

При объективном осмотре оценивали тип телосложения, наличие или отсутствие ожирения, характер распределения подкожно-жировой клетчатки. Подсчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле (масса тела в килограммах, деленная на квадрат роста в метрах) с последующей интерпретацией результатов, согласно классификации ВОЗ 2000 года.



Рисунок 1 – Дизайн диссертационного исследования

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: значительно 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- α в железах и строме, а также TGF β 1 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 клинико-анамнестических 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, 14,0% против 49,0%) в сравнении с традиционным подходом через 3 месяца наблюдения.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Статистический анализ массива данных производили с помощью программ IBM SPSS v.23.0 (IBM Corporation, США) и StatTech (Статтех, Россия). Для проверки нормальности распределения количественных данных использовали тесты Шапиро-Уилка при $n < 50$ и Колмогорова-Смирнова при $n > 50$. Рассчитывали средние арифметические величины, их среднеквадратичные отклонения и ошибки средних.

Данные, не соответствующие нормальному распределению, представляли с использованием медианы (Me) и квартилей (Q). Сравнение количественных характеристик, соответствующих нормальному распределению, осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента, для данных, не соответствующих нормальности, применяли U-критерий Манна-Уитни. При анализе четырехпольных таблиц использовали χ^2 -тест Пирсона или точный тест Фишера. Анализ многопольных таблиц сопряженности проводили с помощью χ^2 -теста Пирсона.

Для оценки корреляции между категориальными измерениями использовали отношение шансов (ОШ) с определением границ 95% доверительного интервала (ДИ 95%). Различия считали значимыми, когда обе границы ДИ были больше или меньше 1. Сравнение трех групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполняли с помощью

многофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводили с помощью критерия Геймса-Хауэлла при неравных дисперсиях.

Для построения прогностической модели использовали бинарную логистическую регрессию с оценкой качества по коэффициенту детерминации R^2 Найджелкерка. Диагностическую ценность количественных предикторов оценивали с помощью ROC-анализа. Статистическую значимость различия всех показателей считали значимой 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 основного направления научно-исследовательской деятельности кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты работы и их обсуждение. В ходе исследования было установлено, что медианный возраст пациенток с рецидивами ВМС составил 37,36 года ($Q_1 - Q_3$: 32,54 – 38,84), пациенток с впервые выявленными адгезиями – 35 лет ($Q_1 - Q_3$: 33,07 – 36,27), однако статистически значимые различия установлены не были ($p = 0,063$). При анализе социально-демографических характеристик не выявлено значимых межгрупповых различий по уровню образования ($p=0,998$) и брачному статусу ($p=0,800$).

Анализ факторов риска рецидивов ВМС показал многофакторную природу этой нозологии (Khan Z., 2023; Wang P.H. et al., 2024). У пациенток с рецидивами ВМС перенесенный ранее хронический эндометрит, подтвержденный морфологически, встречался в 3,2 раза чаще, чем у пациенток с впервые выявленными ВМС (76,6% против 23,8%, $p<0,001$). Частота болезней эндокринной системы в группе с рецидивом ВМС была в 5,1 раза выше по сравнению с группой с первичными ВМС (40,6% против 7,9%, $p<0,001$), а ожирение и избыточная масса тела суммарно встречались в 4,5 раза чаще (28,1% против 6,3%, $p=0,001$). Полученные данные подтверждают сведения о том, что хроническое воспаление эндометрия и эндокринные нарушения могут повышать риск формирования и рецидивирования внутриматочных адгезий (Liu L. et al., 2019; Sánchez-Ruiz R. et al., 2025).

Статистический анализ позволил выявить клиничко-anamнестические факторы риска рецидивов ВМС, а именно: морфологически верифицированный хронический эндометрит в анамнезе (ОШ=10,45; 95% ДИ: 4,67 – 23,37), ожирение и избыточная масса 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 раздельные диагностические выскабливания слизистой тела матки и цервикального канала (ОШ=3,46; 95% ДИ: 1,63 – 7,31), полипэктомия в анамнезе (ОШ=3,19; 95% ДИ: 1,46 – 6,95), миомэктомии (ОШ=2,95; 95% ДИ: 1,43 – 6,06), гистерорезектоскопия 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). Полученные результаты не противоречат данным других авторов (Freedman M.F. et al., 2021; Hooker A.B. et al., 2021; Wang P.H. et al., 2024).

В ходе гистероскопии ВМС были выявлены эндоскопические предикторы рецидивов адгезивного процесса. У пациенток с рецидивом ВМС атрофия эндометрия встречалась в 3,7 раза чаще, чем у пациенток с впервые выявленными синехиями (76,6% против 6,3%, $p=0,011$). Установлено, что высокая степень вовлеченности полости матки в спаечный процесс (более 60%) в группе с рецидивом наблюдалась в 3,7 раза чаще (23,4% против 6,3%, $p=0,018$). Истмический фиброз при рецидивах ВМС регистрировали в 3 раза чаще (32,8% против 11,1%, $p=0,003$), а микрополипоз эндометрия – в 2,5 раза чаще (23,4% против 9,5%, $p=0,035$). В ходе сравнительного анализа гистероскопических характеристик было установлено, что у пациенток с рецидивами ВМС значимо чаще верифицировали тяжелую степень внутриматочных адгезий (Рисунок 2).

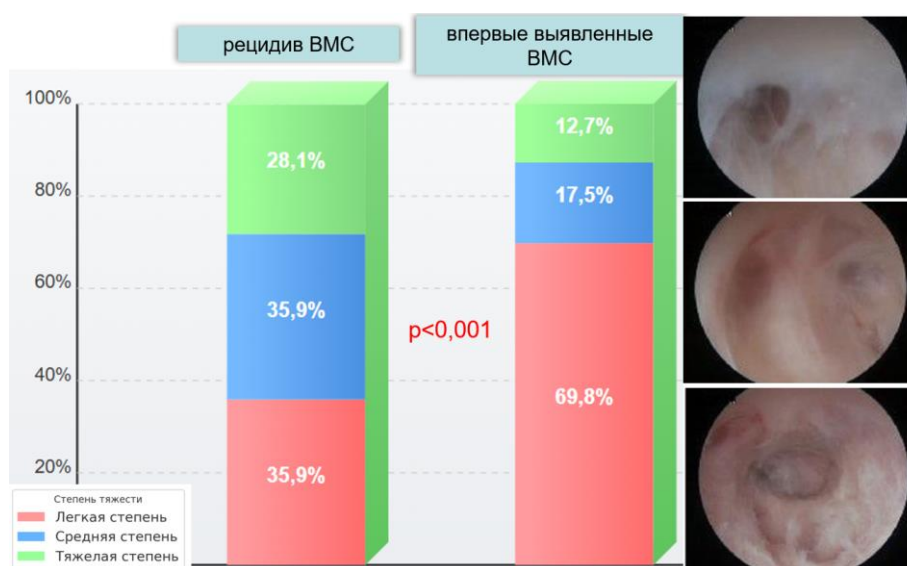


Рисунок 2 - Распределение адгезивно-фиброзных поражений эндометрия у пациенток изучаемой когорты по степени тяжести

Полученные данные свидетельствуют о более выраженном адгезивном поражении полости матки при рецидивирующем течении данного заболевания, что согласуется с точкой зрения многих авторов (Robinson J.K. et al., 2023; Siferih M. et al., 2024; Zhao Y., et al., 2024).

Проведенный анализ позволил выявить ключевые гистероскопические предикторы риска рецидива ВМС: атрофия эндометрия (ОШ=4,51; 95% ДИ: 1,40 - 14,64), частичная либо 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). Эти эндоскопические маркеры свидетельствуют о прогрессирующем характере фиброзирующих изменений при рецидивах заболевания и имеют важное значение для прогнозирования риска рецидива (Richtárová A. et al., 2022; Robinson J.K. et al., 2023).

Анализ патоморфологических изменений в эндометрии выявил значимые различия между группами. Отложения коллагена вокруг маточных желез встречались в 4,6 раза чаще (21,9% против 4,8%, $p < 0,05$) у пациенток с рецидивами ВМС по сравнению с группой впервые выявленных синехий и отсутствовали в группе морфологического контроля. Диффузный фиброз стромы наблюдался в 3,7 раза чаще (23,4% против 6,3%, $p < 0,05$) при рецидивах ВМС, чем при первичных адгезиях. Очаговый фиброз стромы выявлен у 46,9% пациенток с рецидивом ВМС, что в 3,3 раза превышало частоту в группе с впервые выявленными синехиями (46,9% против 14,3%, $p < 0,05$). Утолщение и склероз стенок спиральных артерий при рецидивирующем течении ВМС также обнаруживали в 2,4 раза чаще (34,4% против 14,3%, $p < 0,05$).

При окраске гематоксилином и эозином у пациенток с рецидивом ВМС отмечали 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 3А), что указывает на ключевую роль фиброзно-склеротических процессов в патогенезе рецидивирования заболевания (Carugno J. et al., 2024; Zhao G. et al., 2024).



Рисунок 3 - 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, x200

Эти данные согласуются с исследованиями Ticconi C. et al. (2024) и Zhu Q. et al. (2023), показавшими взаимосвязь между персистирующим аномальным воспалением, нарушением кровоснабжения эндометрия и избыточной продукцией коллагеновых волокон, что в совокупности создает структурно-функциональный базис для формирования рецидивов внутриматочных адгезий после хирургического адгезиолизиса.

ИГХ анализ выявил значимо более высокую экспрессию CD138 (Рисунок 4) у пациенток с рецидивами ВМС (Me 3,00, Q₁-Q₃: 1,75-4,00) по сравнению с пациентками с впервые выявленными ВМС (Me 1,00, Q₁-Q₃: 0,00-2,00) и группой сравнения, что указывает на ключевую

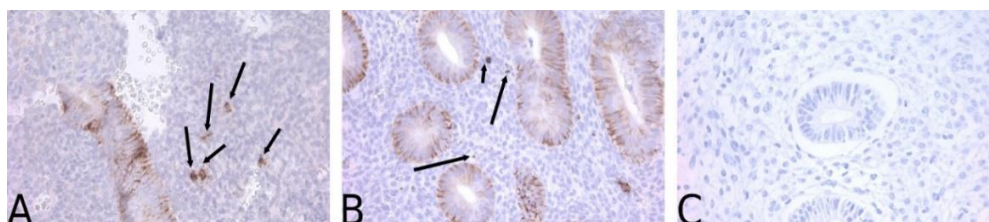


Рисунок 4 – Экспрессия CD138 в эндометрии средней стадии фазы пролиферации пациенток сравниваемых групп (А - с рецидивирующими синехиями, 5 позитивных клеток, В - с первично выявленными внутриматочными синехиями, 3 позитивные клетки, С – условно здоровая женщина, 0 позитивных клеток), x400

роль персистирующего хронического эндометрита в развитии рецидивов внутриматочных адгезий (Cicinelli E. et al., 2018; Santamaria X. et al., 2023).

ИГХ исследование также выявило значимо более высокую экспрессию CD56 (Рисунок 5) у пациенток с рецидивами ВМС (Me 46,50, Q₁-Q₃: 28,00-56,25) по сравнению с пациентками с впервые выявленными ВМС (Me 40,00, Q₁-Q₃: 20,00-53,50) и группой морфологического контроля (Me 27,50, Q₁-Q₃: 16,50-39,50, $p < 0,001$), что отражает выраженную дисрегуляцию иммунного микроокружения эндометрия при прогрессировании адгезивного процесса (Kuroda K. et al., 2022; Yang Q. et al., 2022).

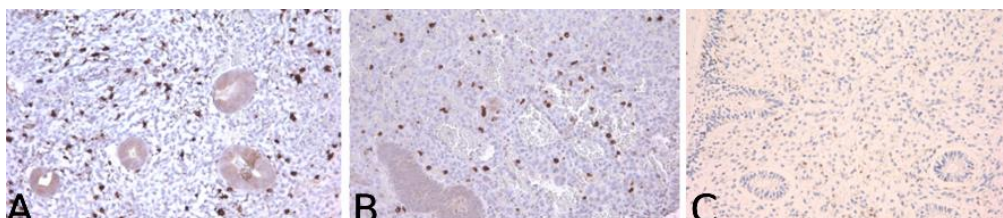


Рисунок 5 - Экспрессия CD56 в эндометрии средней стадии фазы пролиферации пациенток сравниваемых групп (А - с рецидивирующими синехиями, 43 позитивные клетки, В - впервые выявленными внутриматочными адгезиями (36 позитивных клеток), С – группа морфологического сравнения, 26 позитивных клеток), x200

Наблюдаемая градиентная закономерность экспрессии CD56 (маркера натуральных киллеров) от минимальных значений в группе морфологического контроля до максимальных при рецидивах ВМС согласуется с концепцией Wang H.Q. et al (2023) о ключевой роли нарушений в системе локального эндометриального иммунитета в патогенезе рецидивов внутриматочных адгезий.

В ходе исследования было установлено значимые различия в экспрессии маркеров фиброза у пациенток с рецидивами ВМС, включая достоверное ($p < 0,001$) повышение уровней MMP-9 в строме (11,00 против 8,00 усл.ед.), TNF-II в железах (290,00 против 270,00 усл.ед.) и

строме (270,00 против 250,00 усл.ед.), TGFB1 в строме (280,00 против 270,00 усл.ед.), а также CTGF в железах (280,00 против 270,00 усл.ед.) и строме (270,00 против 250,00 усл.ед.), которые отражают активацию провоспалительных и профиброгенных сигнальных путей (Рисунок 6).

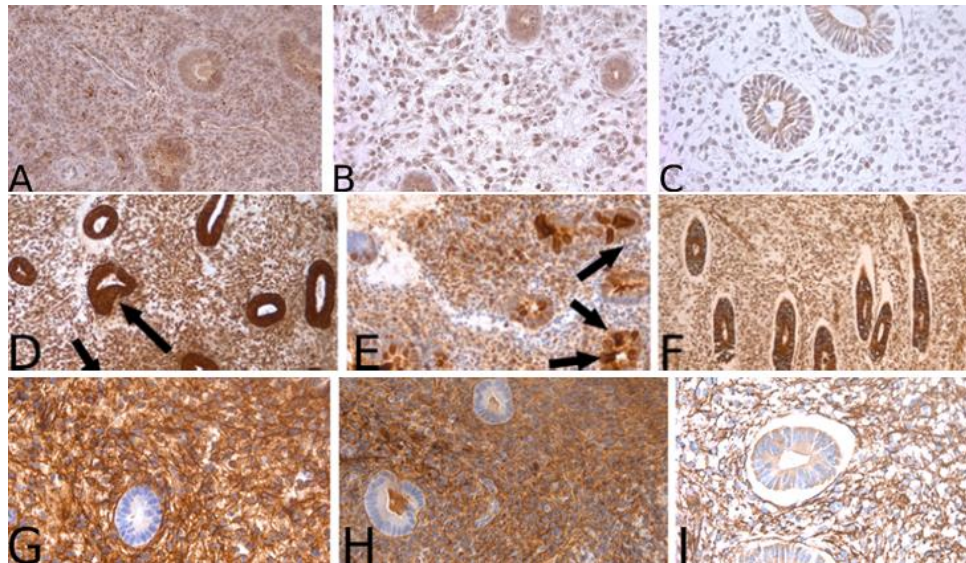


Рисунок 6 - Экспрессия MMP-9 (A, B, C), TNF-II (E, F, G) и TGFB1 (G, H, I) в эндометрии средней стадии фазы пролиферации пациенток сравниваемых групп (A, E, G - рецидивирующими внутриматочными синехиями; B, F, H - с впервые выявленными внутриматочными синехиями; C, G, I - группа морфологического сравнения); увеличение: MMP-9 - x200, TNF-II - x100, TGFB1 - x400

Полученные данные согласуются с результатами исследований Abudukeyoumu A. et al. (2020) и Ticconi C. et al (2024), подтверждающими патогенетическую взаимосвязь между хроническим воспалением, нарушением баланса про- и противовоспалительных цитокинов и избыточным фиброзированием эндометрия, что создает молекулярно-клеточную основу для рецидивирования ВМС.

На основании полученных данных была представлена схема патогенеза рецидивов ВМС (Рисунок 7). Как видно из схемы, представленной на Рисунке 7, патогенез рецидивов ВМС развивается по двум основным сценариям. С одной стороны, триггером может выступать хроническое воспаление (повышение экспрессии CD138, CD56, MMP-9 и TNF-II). С другой стороны, активируется и формируется 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 рецидивам ВМС.

На основе результатов исследования с помощью метода бинарной логистической регрессии была разработана математическая модель прогноза риска рецидивов ВМС с

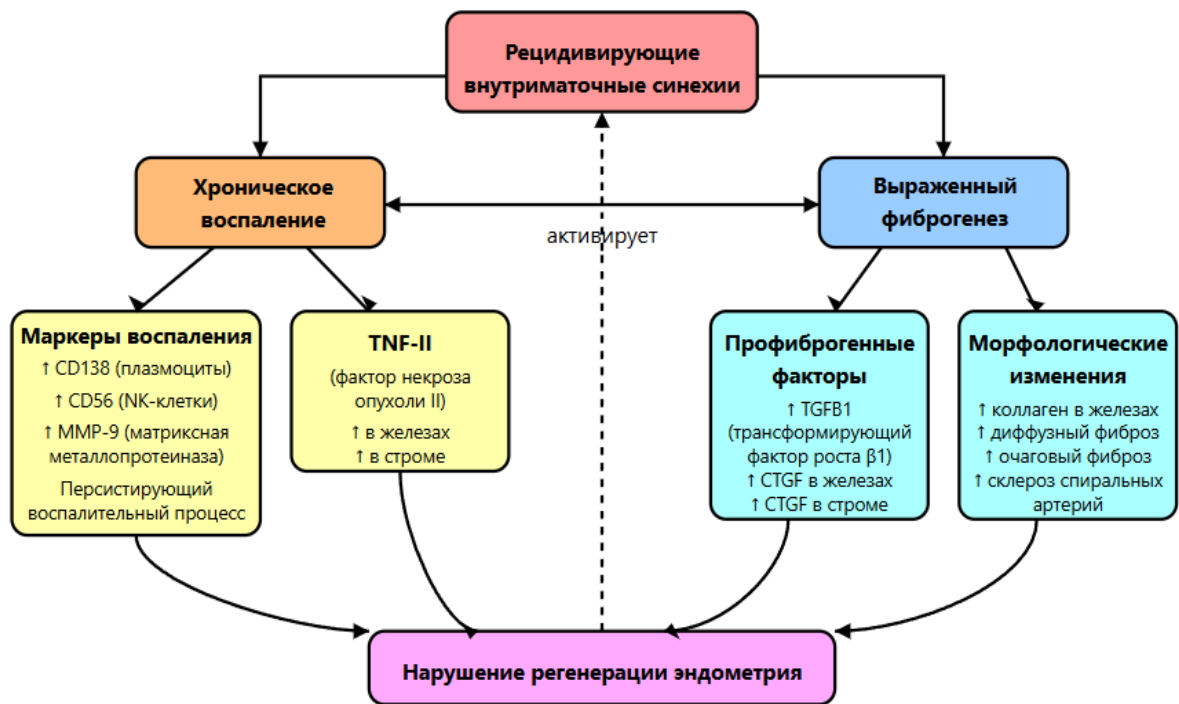


Рисунок 7 – Схема патогенеза рецидивов ВМС

использованием метода пошагового отбора. В ходе отбора были определены 7 предикторов, которые влияли на исход (Модель 1). Показано, что полученная зависимость описывается уравнением: $P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$, где

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

P – вероятность развития рецидива ВМС,

$X_{\text{ХЭ в анамнезе}}$ – 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)

Установлено, что полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение логистической функции p в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,935. Риск рецидивов ВМС прогнозировали при значении логистической функции $p \geq 0,935$. Чувствительность и специфичность модели составили соответственно 85,9% и 90,5% (Рисунок 8).

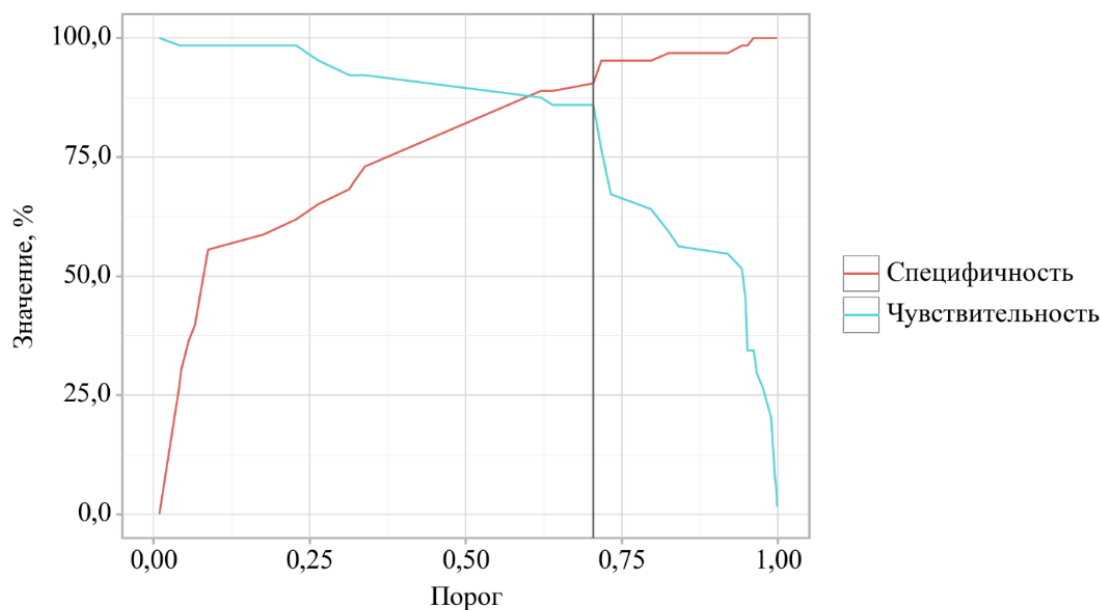


Рисунок 8 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P

Для оценки персонального риска рецидивирования ВМС в репродуктивном возрасте на основании ИГХ данных методом бинарной логистической регрессии была построена прогностическая Модель 2. С использованием метода пошагового отбора были найдены 6 морфологических и ИГХ предикторов, которые значимо влияли на риск рецидива.

Выявленную зависимость описывали уравнением: $P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$, где
 $z = -47,083 + 3,269X_{\text{кальцификация желез}} + 2,598X_{\text{фиброз стромы}} + 1,387X_{\text{CD138}} + 0,792X_{\text{MMP-9 стромы}} + 0,048X_{\text{TGFBI стромы}} + 0,083X_{\text{CTGF желез}},$

P – вероятность развития рецидива ВМС

$X_{\text{кальцификация желез}}$ – 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,

$X_{\text{CTGF желез}}$ – CTGF желез.

Подтверждено, что построенная регрессионная модель статистически значима ($p < 0,001$). Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,498. Рецидивирующее течение ВМС в репродуктивном возрасте прогнозировали при значении логистической функции $P \geq 0,498$. Чувствительность и специфичность модели составили соответственно 85,7% и 82,8% (Рисунок 9).

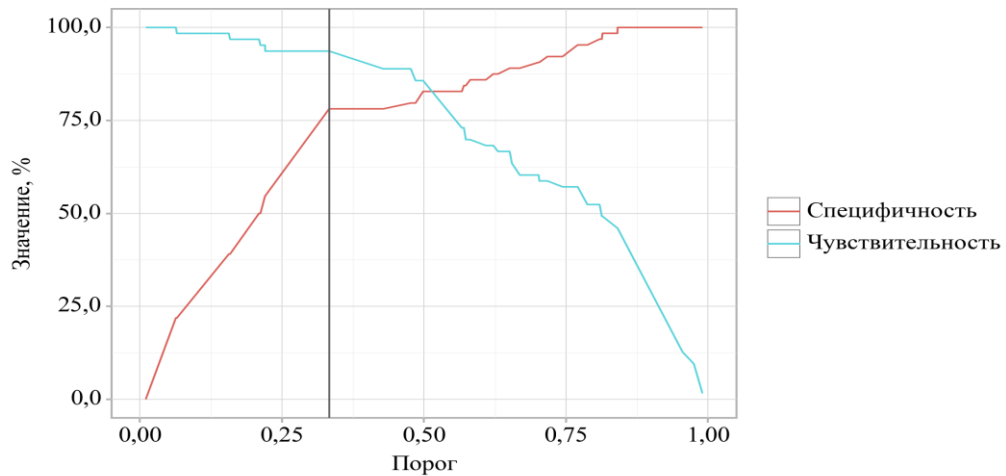


Рисунок 9 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции Р

Задачей следующего этапа диссертационного исследования явилась оценка эффективности предложенного метода комплексного лечения, с учетом профилактики рецидивов ВМС. Статистический анализ подтвердил отсутствие значимых межгрупповых различий ($p = 0,852$) по исходной тяжести заболевания, что свидетельствует об однородности, статистической гомогенности выборки и корректности проведенной рандомизации.

Контрольная офисная гистероскопия, выполненная с целью оценки частоты рецидивов через 3 месяца после окончания лечения, позволила объективно оценить эффективность сравниваемых терапевтических подходов (Рисунок 10).

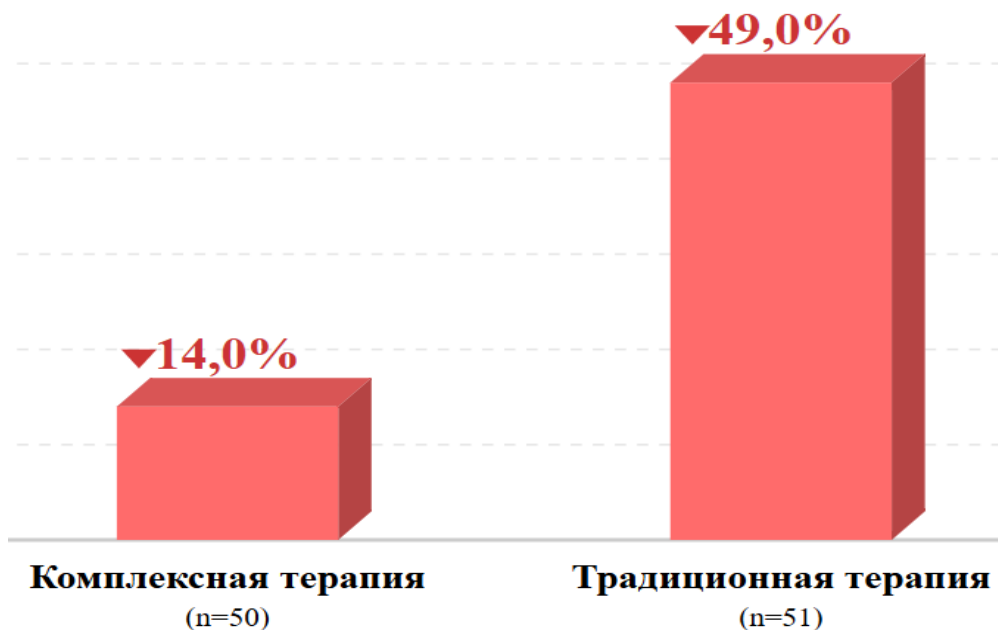


Рисунок 10 – Частота рецидивов ВМС после лечения по данным контрольной гистероскопии в динамике через 3 месяца

Как видно из диаграммы на Рисунке 10, частота рецидивов ВМС в группе, получавшей комплексное лечение, оказалась в 3,5 раза ниже по сравнению с пациентками, получивших традиционную терапию ($p < 0,001$).

Механизм действия комплексного метода может быть объяснен с позиций современных представлений о патогенезе заболевания. По данным Liang Y et al. (2025), персистирующее аномальное воспаление является основным драйвером эндометриального фиброза. Использование физических факторов, противоспаечного барьера в сочетании с циклической гормонотерапией позволяет воздействовать на разные звенья патогенеза, включая подавление экспрессии механизмов воспаления, опосредованных ядерным фактором каппа-В (Fang Z. A. et al., 2021, Li C et al., 2021; Yao S. et al., 2023).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог проведенного исследования, можно заключить, что в основе патогенеза рецидивов ВМС лежит персистенция воспаления с исходом в фиброзно-склеротические изменения ткани эндометрия. Выявлены значимые клиничко-анамнестические факторы и предикторы риска рецидивов ВМС, определены морфологические особенности и ИГХ детерминанты рецидивов ВМС. Установлены информативные гистероскопические критерии риска повторного формирования синехий и разработаны две математические модели прогноза рецидивов ВМС с высокой чувствительностью (Модель 1 - 85,9%; Модель 2 - 85,7%) и специфичностью (соответственно 90,5% и 82,8%).

Предложенный оригинальный комплексный метод лечения, включающий гистероскопический адгезиолизис, имплантацию противоспаечного барьерного геля на основе гиалуроната натрия, циклическую гормонотерапию и физиотерапевтическое воздействие (ультразвуковая терапия на зону проекции органов малого таза и дерматопарамибный электрофорез йода гальваническим током абдоминально-вагинально-сакрально), продемонстрировал значительное превосходство над традиционным подходом, что выразилось в достоверном снижении частоты рецидивов в 3,5 раза (14,0% против 49,0%, $p < 0,05$).

На основании полученных результатов можно сделать следующие **выводы**:

1. Клиничко-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 данные позволяют сформулировать **практические рекомендации**:

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

2. В целях прогнозирования риска рецидива ВМС целесообразно использовать разработанные математические модели: на основе клинико-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, микрополипоз 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 дерматопарамибный 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Внутриматочные синехии – возможности альтернативной терапии / С.Я. Исмаилзаде, М.Р. Оразов, Л.М. Михалёва // Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии: матер. XVI Общерос. семинара. – Москва, 2022. – С. 33-34.
2. Внутриматочные синехии и хронический эндометрит – есть ли причинно-следственная связь? / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, С.Я. Исмаилзаде [и соавт.] // Гинекология. – 2022. – Т. 24, №2. – С. 144-149.
3. Внутриматочные синехии: старая проблема, новый взгляд / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, С.Я. Исмаилзаде // Клинический разбор в общей медицине. – 2023. – Т. 4, №9. – С. 36–40.
4. Внутриматочные спайки: от патогенеза к эффективным технологиям преодоления / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, М.Б. Хамошина [и соавт.] // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17, №5. – С. 72-80.
5. Морфологические предикторы рецидивирующих внутриматочных синехий в репродуктивном возрасте / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, С.Я. Исмаилзаде // Акушерство и гинекология. Новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 12, № 3. – С. 26-32.
6. Прогнозирование рецидивирования внутриматочных синехий / М.Р. Оразов, Л.М. Михалёва, С.Я. Исмаилзаде // Трудный пациент. – 2021. – Т.19, №7. – С. 13-15.
7. Рецидивирующие внутриматочные синехии в репродуктивном возрасте. Гистероскопические предикторы / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, С.Я. Исмаилзаде // Акушерство и гинекология. Новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 12, Спецвыпуск. – С. 48-54.
8. Спаечная болезнь в рутинной практике гинеколога: предикция рисков и персонализация терапии / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов [и соавт.] // Женская клиника. – 2023. – № 1. – С. 16-25.
9. Факторы риска реализаций внутриматочных адгезий у женщин репродуктивного возраста / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, С.Я. Исмаилзаде // Медицинский вестник Юга России. – 2022. – Т.13, №2. С. 86-90.
10. Факторы риска рецидивирования внутриматочных синехий в репродуктивном возрасте / М.Р. Оразов, Л.М. Михалёва, С.Я. Исмаилзаде // Доктор.Ру. – 2024. – Т. 23, №2. – С. 65-67.
11. Исмаилзаде, С. Я. Факторы риска рецидивов внутриматочных синехий женщин репродуктивного возраста / С. Я. Исмаилзаде // Актуальные вопросы современной науки и практики: Сборник научных статей по материалам X Международной научно-практической

конференции. В 2 частях, Уфа, 20 января 2023 года. Том Часть 2. – Уфа: Общество с ограниченной ответственностью "Научно-издательский центр "Вестник науки", 2023. – С. 142-145.

12. Эффективность комплексного лечения внутриматочных синехий у пациенток репродуктивного возраста / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, С.Я. Исмаилзаде // Акушерство и гинекология. Новости, мнения, обучение. – 2025. – Т. 13, Спецвыпуск. – С. 30-36.

13. Эффективность лечения внутриматочных синехий у женщин репродуктивного возраста. Клинический случай / М.Р. Оразов, Радзинский В.Е., Л.М. Михалева, Е.С. Силантьева [и соавт.] // Гинекология. – 2021. Т. 23, №5. – С. 435-440.

14. Эффективность противоспаечных гелей на основе гиалуроновой кислоты в противорецидивной терапии внутриматочных синехий / М.Р. Оразов, Л.М. Михалёва, Е.С. Силантьева [и соавт.] // Трудный пациент. – 2021. – Т. 19 №6. – С. 22-27.

15. Оразов, М.Р. Способ комплексного лечения внутриматочных синехий / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, С.Я. Исмаилзаде [и соавт.] // Патент 2830460 С1 Российская Федерация; заявитель и патентообладатель. – № 2024101444 заявл. 22.01.2024; опубл. 19.11.2024.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ ВНУТРИМАТОЧНЫХ СИНЕХИЙ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ

Исмаилзаде Севиндж Ядулла кызы
(РОССИЯ)

Диссертационное исследование посвящено улучшению исходов прогнозирования и профилактики рецидивов внутриматочных синехий у женщин репродуктивного возраста. Установлены клинико-anamnestические факторы риска рецидивов, среди которых наибольшую значимость имеет морфологически верифицированный хронический эндометрит. Выявлены морфологические особенности эндометрия при рецидивах синехий, характеризующиеся отложением коллагена вокруг маточных желез, диффузным и очаговым фиброзом стромы, склеротическими изменениями спиральных артерий. Определены иммуногистохимические детерминанты фиброгенеза при рецидивах адгезивного процесса: значимое повышение экспрессии CD138, CD56, MMP-9, TNF-II, TGFB1 и CTGF. Разработаны две математические модели прогнозирования риска рецидивов внутриматочных синехий с высокой чувствительностью и специфичностью. Предложен и внедрен оригинальный метод комплексного лечения внутриматочных синехий, позволяющий значимо (в 3,5 раза, $p < 0,001$) снизить частоту рецидивов по сравнению с традиционным подходом через 3 месяца наблюдения в динамике.

PREDICTION AND PREVENTION OF INTRAUTERINE ADHESIONS RECURRENCE IN REPRODUCTIVE AGE

Ismailzade Sevinj Yadulla kyzy
(RUSSIA)

This dissertation research is dedicated to improving outcomes in predicting and preventing recurrence of intrauterine adhesions in women of reproductive age. Clinical and anamnestic risk factors for recurrence have been established, among which morphologically verified chronic endometritis has the greatest significance. Morphological features of the endometrium in recurrent adhesions have been identified, characterized by collagen deposition around uterine glands, diffuse and focal stromal fibrosis, and sclerotic changes in spiral arteries. Immunohistochemical determinants of fibrogenesis in recurrent adhesive process have been determined: significant increase in expression of CD138, CD56, MMP-9, TNF-II, TGFB1 and CTGF. Two mathematical models for predicting the risk of adhesions recurrence with high sensitivity and specificity have been developed. An original method of comprehensive treatment for intrauterine adhesions has been implemented, allowing for significant reduction (by 3.5 times, $p < 0.001$) in recurrence frequency compared to the traditional approach after 3 months.