

*На правах рукописи*

ХИРИЕВА

Патимат Магомедовна

ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН  
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ВНУТРИМАТОЧНЫМИ  
СИНЕХИЯМИ

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук Мартынов Сергей Александрович

кандидат биологических наук Быстрицкий Андрей Александрович

Официальные оппоненты:

Зуев Владимир Михайлович – доктор медицинских наук, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета, профессор

Рудакова Елена Борисовна – доктор медицинских наук, ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр», отделение вспомогательных репродуктивных технологий, научный консультант, ИППО ФГБУ ГНЦ РФ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии, профессор

Ведущая организация:

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Защита диссертации состоится «\_\_\_»\_\_\_\_\_2019 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.125.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» по адресу: 117997 г. Москва, ул. Академика Опарина, д.4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации [http://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/KhirievaPM\\_diss.pdf](http://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/KhirievaPM_diss.pdf)

Автореферат разослан «\_\_\_»\_\_\_\_\_2019 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
доцент

Калинина Елена Анатольевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

В современных условиях улучшение состояния репродуктивного здоровья населения является одним из приоритетных направлений государственной политики. По данным ВОЗ, частота бесплодного брака составляет 10-15% и не имеет тенденции к снижению. В России частота бесплодных браков превышает 15%, что считается критическим уровнем. В 54% случаев женское бесплодие сопровождается патологическими изменениями в матке, при этом внутриматочная патология выявляется у 41% женщин [В.И. Кулаков, 2007; Л.В. Адамян, 2016].

Внутриматочная патология – целый комплекс заболеваний, различных по этиологии и патогенезу и связанных с изменениями в слизистой или мышечной ткани стенки матки [В.Г. Бреусенко, 2004; В.П. Сметник, 1998]. Внутриматочные синехии занимают важное место в структуре внутриматочной патологии из-за своей клинической значимости, которая обусловлена развитием нарушений менструального цикла, таких как гипоменорея, аменорея, а также таких состояний, как бесплодие и невынашивание беременности. Одним из главных этиологических факторов возникновения внутриматочных синехий считается травма эндометрия, являющаяся результатом выскабливания в послеродовом периоде, при самопроизвольном выкидыше, прерывании беременности, а также после операций, сопровождающихся вскрытием полости матки [С.М. March, 2011; D.Yu, 2008]. Несмотря на предложенное множество вариантов лечения, рецидив заболевания может достигать 62%, что обуславливает высокую актуальность рассматриваемой проблемы [Ю.Н. Тарасенко, 2013; К. Tsui, 2014; S. Warembourg, 2014; M.F. Hanstede, 2015].

### Степень разработанности темы исследования

Внедрение иммуногистохимического (ИГХ) и молекулярно-генетических методов исследования в практику клинической медицины в последние десятилетия позволило расширить представления о многих заболеваниях, а в некоторых случаях эти методы стали неотъемлемым компонентом диагностики, без которой невозможна адекватная терапия. Современные технологии – микроматричный анализ и высокопроизводительное секвенирование – позволяют оценить транскрипционную активность широкого спектра генов при том или ином заболевании. Так, обнаружены гены-кандидаты патофизиологических изменений, происходящих в эндометрии пациенток при эндометриозе, преэклампсии, раке яичников [Ashburner et al]. Однако, при внутриматочных синехиях в доступной нам литературе таких исследований не проводилось. Кроме того, изучение рецептивности эндометрия при внутриматочных синехиях может иметь важное значение в выборе лечебной тактики и прогнозировании её эффективности, что может послужить основанием для создания персонализированного подхода к лечению таких больных.

Комплексность механизмов формирования синехий, недостаточное понимание патогенеза их образования, отсутствие высокоэффективных способов лечения и профилактики рецидивов, диктуют необходимость дальнейших исследований.

Цель исследования: оптимизация тактики ведения женщин репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями на основании молекулярно-генетического и иммуногистохимического исследования.

### Задачи исследования

1. Изучить клинико-anamнестические особенности женщин с

внутриматочными синехиями и оценить возможные факторы риска их развития.

2. Выявить наиболее информативные молекулярно-генетические маркеры формирования внутриматочных синехий.

3. Оценить экспрессию рецепторов к эстрогену (ER) и прогестерону (PgR) в ядрах железистого эпителия и стромы эндометрия и внутриматочных синехий у женщин репродуктивного возраста.

4. Сопоставить анамнестические данные, данные клинкоморфологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования, результаты проведенного лечения для выявления предикторов рецидивирования внутриматочных синехий.

5. На основании полученных данных разработать алгоритм обследования и лечения женщин с внутриматочными синехиями.

#### Научная новизна исследования

Впервые в мире посредством полнотранскриптомного анализа выявлено повышение экспрессии генов S100A8, HBB, VNN2, RGS2, ERAP2, AQP9, MNDA, TUBA3E, FSGR3B в эндометрии женщин репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями, что позволило дополнить имеющиеся знания о патогенезе внутриматочных синехий.

Показана и научно подтверждена значимость сочетанного морфологического и иммуногистохимического исследования эндометрия у пациенток репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями для прогнозирования эффективности гормональной терапии.

#### Практическая значимость

В результате проведенного исследования уточнен алгоритм

предварительного обследования и разработаны практические рекомендации по тактике лечения и послеоперационной реабилитации женщин с внутриматочными синехиями.

#### Методология и методы исследования

Проведено проспективное исследование с участием женщин репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями и группы контроля. При выполнении работы использованы как общие, так и специальные методы обследования.

#### Положения, выносимые на защиту:

1. Фактором риска развития внутриматочных синехий является травма эндометрия (ятрогенный фактор), а критерием степени тяжести процесса – наличие сопутствующего хронического эндометрита, который выявляется при тяжелой степени у 34,9% женщин.

2. Тяжелая степень внутриматочных синехий характеризуется наибольшей частотой рецидивов, что требует комплексного лечения, включающего хирургический адгезиолизис с преимущественным использованием механической энергии, циклическую гормональную терапию высокими дозами эстрогенов, раннюю послеоперационную магнитолазеротерапию. Хронический эндометрит, аденомиоз и неэффективная предшествующая терапия низкими дозами эстрогенов являются факторами риска рецидива внутриматочных синехий.

3. В эндометрии женщин с внутриматочными синехиями наблюдается значимое изменение уровня экспрессии генов S100A8, VNN2, RGS2, ERAP2, AQP9, MNDA, FSGR3B, вовлеченных в процессы фиброза, апоптоза, иммунного ответа и воспаления.

#### Степень достоверности результатов исследования

Достоверность данных исследования подтверждается достаточным количеством пациенток, включённых в исследование, а

также использованием современных методов исследования, соответствующих цели и задачам. Различия считались статистически достоверными при значении  $p < 0,05$ . Выводы и практические рекомендации подкреплены данными, представленными в таблицах и рисунках, закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

### Апробация работы

Основные положения и результаты работы представлены на XXVIII Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Россия, Москва, 2015); X Юбилейном Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Россия, Москва, 2016); XXIX Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2016); XVII Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Россия, Москва, 2016); XI Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Россия, Москва, 2017); 17th World Congress of the Academy of Human Reproduction (Italy, Rome, 2017); XXIII Всероссийском конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» (Россия, Москва, 2017); XXX Международном конгрессе «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Россия, Москва, 2017); 46th AAGL Global Congress on minimally invasive gynecology (USA, National Harbor, 2017); XII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Россия, Москва, 2018); 18th World Congress of Gynecological Endocrinology (Italy, Firenze, 2018); XXIV Всероссийском конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» (Россия, Москва, 2018); XXXI Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в

диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Россия, Москва, 2018).

Работа обсуждена на клинической конференции гинекологического отделения (04.09.2017 г.) и заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России (07.09.2017 г., протокол №10).

#### Личный вклад автора

Диссертант принимала непосредственное и активное участие в выборе направления научного исследования, в разработке цели и задач, обобщении, анализе и статистической обработке полученных результатов. Автор самостоятельно производила сбор биологического материала. Диссертант лично принимала участие в курации пациенток, их хирургическом лечении, в планировании послеоперационной реабилитации, динамическом наблюдении в послеоперационном периоде, анализе и научной интерпретации полученных результатов исследования.

#### Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3 и 4 паспорта «акушерство и гинекология».

#### Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Результаты проведенного научного исследования внедрены в практику работы гинекологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, в т.ч. 5 статей в рецензируемых научных изданиях.



## Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа изложена на 169 страницах, содержит 26 таблиц и 31 рисунок. Список литературы состоит из 394 источников, из них 75 отечественных и 319 зарубежных авторов.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Обследовано 312 женщин репродуктивного возраста, которые находились на стационарном лечении в гинекологическом отделении: 248 пациенток основной группы с диагнозом «внутриматочные синехии» и 64 пациентки без внутриматочной патологии, с трубно-перитонеальным фактором бесплодия (группа контроля). Критерии включения: женщины в возрасте от 18-45 лет, наличие внутриматочных синехий, выявленных с использованием инструментальных методов обследования, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: пациентки моложе 18 лет и пациентки старше 45 лет, приём гормональных препаратов (КОК, ГЗТ, ГКС) на момент обращения, наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии, наличие злокачественных новообразований, острые воспалительные заболевания органов малого таза. Пациентки основной группы разделены на 3 группы по классификации внутриматочных синехий Американского Общества Фертильности 1988 года (Табл.1).

Таблица 1. Классификация внутриматочных синехий АОФ в баллах (1988)

Показатель	Баллы		
Степень вовлеченности полости матки	<1/3 1	1/3–2/3 2	>2/3 4
Тип спаек	Тонкие, пленчатые 1	Тонкие и плотные 2	Плотные 4
Менструальная функция	Нормальная 0	Гипоменорея 2	Аменорея 4
I степень – лёгкая степень – 1 – 4 балла – 1 группа (n=165)			
II степень – средняя степень – 5 – 8 баллов – 2 группа (n=40)			
III степень – тяжёлая степень – 9 – 12 баллов – 3 группа (n=43)			

В качестве биоматериала для исследований использовали биоптаты тканей эндометрия, полученные посредством пайпель-биопсии. Для транскриптомного анализа результаты подбирались с учётом данных морфологического исследования. В связи с наличием показаний, всем женщинам проведены реконструктивно-пластические оперативные вмешательства с последующим гистологическим исследованием эндометрия.

Исследование проведено в несколько этапов. I этап: изучение клинико-anamnestических данных пациенток основной группы в зависимости от степени тяжести процесса. II этап: транскриптомный анализ биоптатов эндометрия основной и контрольной групп, взятых в предоперационном периоде в пролиферативную фазу менструального цикла, а также патоморфологическое и иммуногистохимическое исследования биоптатов эндометрия. III этап: хирургическое лечение с использованием механической либо электрической энергии и послеоперационную реабилитацию пациенток с антибактериальной терапией в течение 2-х менструальных циклов, восстановительную физиотерапию в раннем и позднем послеоперационном периоде. IV этап: анализ результатов комплексного лечения с целью выявления рецидивов заболевания и последующая оценка репродуктивной

функции. Рецидив внутриматочных синехий устанавливался на основании УЗИ органов малого таза, контрольной гистероскопии. С целью оценки эффективности высокодозированной и низкодозированной гормональной терапии после гистероскопического адгезиолизиса, нами было проведено разделение пациенток 2-й и 3-ей групп (n=83) на пациенток, которым проводилась гормональная терапия конъюгированным эстрадиола валератом в дозе 2 мг в сутки в течение 28 дней с добавлением микронизированного прогестерона в дозе 200 мг в сутки в течение последних 14 дней терапии эстрогенами (n=43) и пациенток, которым проводилась гормональная терапия конъюгированным эстрадиола валератом в дозе 2 мг 3 раза в сутки в течение 28 дней с добавлением микронизированного прогестерона в дозе 200 мг в сутки в течение последних 14 дней терапии эстрогенами (n=40). Гормональная терапия продолжалась в течение трёх месяцев. Критериями исключения из исследования являлись острые воспалительные заболевания органов малого таза, тромбофилии, тромбозы в анамнезе, противопоказания для приёма гормональных препаратов.

Гистологическое исследование биоптатов, анализ и обработку полученных данных проводили по общепринятой методике в 1-ом патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России. Иммуногистохимическое исследование эндометрия и внутриматочных синехий проводили на парафиновых срезах по стандартному протоколу с использованием моноклональных антител к ER (clone 1D5, RTU, Dako, Denmark) и PgR (clone PgR636, RTU, Dako, Denmark).

Исследование профиля экспрессии генов в эндометрии пациенток проводилось в лаборатории молекулярно-генетических методов ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Процедура выделения 500 нг РНК каждого образца с использованием набора RNeasy Mini Kit (Qiagen, США) проводилась по стандартной методике с предварительным синтезированием целевой кДНК с помощью транскрипции с последующей фрагментацией образцов согласно протоколу производителя (Affymetrix, США). Для гибридизации образцов использовались микрочипы GeneChip Human Exon 1.0 ST Arrays (Affymetrix, США) с экспозицией 60 об/мин в течение 17 часов при 450 С. Промывка и окрашивание микрочипов осуществлялись на Fluidic Station 450 (Affymetrix, США), сканирование- на сканере Affymetrix GeneChip 3000 7G (Affymetrix, США). Для получения файлов-изображений DAT микромассивов использовался пакет программ Affymetrix GeneChip Command Console (version 0.0.0.676, Affymetrix). Полученные данные проанализированы с использованием программ Expression Console и TAC (Transcriptone Analysis Console) (Affymetrix, США). Был проведён дополнительный биоинформатический анализ данных, полученных с помощью транскриптомного анализа. Выявленные гены (см. табл. 26) были проанализированы на предмет участия в типовых биологических процессах (pathways) с помощью сервиса Gene Ontology. Кроме того, с применением логистической регрессии выводилось уравнение вероятности возникновения рецидива на основании клинко-анамнестических данных.

Оценка эффективности комплексной терапии основывалась на измерении толщины эндометрия на 5-7й день менструального цикла по данным ультразвукового исследования в цикле, когда проводился хирургический адгезиолизис и через 2 месяца после оперативного вмешательства, сопоставлении балльной оценки состояния полости матки при первой и контрольной гистероскопии через 3 месяца по классификации АОФ, характеристике менструальной функции до и

после лечения.

### Результаты исследований и их обсуждение

По результатам сравнительного анализа клинико-анамнестических данных пациенток обследуемых групп в структуре перенесенных гинекологических заболеваний преобладали хронический эндометрит, который выявлен у 21,2% женщин (35) 1-й группы, 25% женщин (10) 2-й группы, 27,9% женщин (12) 3-ей группы, и, миома матки – у 25,5% пациенток (42) 1-й группы, у 20% пациенток (8) 2-й группы, 14% пациенток (6) 3-ей группы. Анализ перенесенных оперативных вмешательств выявил, что наиболее часто пациентки перенесли диагностическое выскабливание слизистой полости матки (ДВ), либо гистероскопию (ГС) с ДВ: в 1-й группе - 24,2% (40) ДВ, 23,6% (39) ГС ДВ, во 2-й группе - 37,5% (15) ДВ, 25% (10) ГС ДВ, в 3-ей группе - 44,2% (19) ДВ, 18,6% (8) ГС ДВ ( $p < 0,05$ ). Следует отметить наличие оперативных вмешательств по поводу внутриматочных синехий, проведённых ранее у 4,8% (8) пациенток 1-й группы, 10,0% (4) пациенток 2-й группы, 30,2% (13) пациенток 3-ей группы ( $p < 0,05$ ). При анализе количества оперативных вмешательств два и более ДВ в анамнезе выявлено почти у каждой третьей пациентки (30,2%) 3-ей группы, тогда как одно ДВ преобладало в процентном соотношении в 1-й и 2-й группах, составляя 45% и 33,3% соответственно. На основании анализа данных анамнеза выявлено преобладание оперативных вмешательств на фоне хронического эндометрита во всех группах: 37,6% (62) в 1-й группе, 22,5% (9) во 2-й группе, 32,6% (14) в 3-ей группе; а также наличие внутриматочных хирургических вмешательств в послеродовом периоде у 24,9% (41) пациентки 1-й группы, у 37,5% (15) пациенток 2-й группы, у 38,6% (17) пациенток 3-ей группы, что согласуется с данными мировой литературы [N. Malhotra, 2013; R. Deans, 2010; A.G. Adesiyun, 2014].

Среди клинических проявлений наиболее часто выявлены нарушения менструального цикла в виде гипоменореи у 24,8% (41) пациенток 1-й группы, 40% (16) пациенток 2-й группы, 58,1% (25) пациенток 3-ей группы. Отсутствие менструаций отмечали 5% (2) пациенток 2-й группы, 14% (6) пациенток 3-ей группы. Кроме того, у пациенток 3-ей группы болезненные менструации отмечены чаще, - в 6 случаях (15%), когда как во 2-й группе в 22 случаях (13,3%), в 1-й группе - в 7 случаях (10,9%) ( $p > 0,1104$ ).

Жалобы на отсутствие беременности выявлены у 45,5% (75), 47,5% (19), 41,9% (18) пациенток в 1-й, 2-й, 3-ей групп соответственно ( $p > 0,05$ ). Жалобы на болевой синдром отмечали 23,6% (39) пациенток 1-й группы, 30,2% (13) пациенток 3-ей группы ( $p > 0,05$ ), а жалобы на невынашивание беременности – 22,9% (5) пациенток 2-й группы ( $p = 0,0166$ ).

При изучении репродуктивной функции выявлено преобладание частоты вторичного бесплодия над первичным во всех группах. Первичное бесплодие в 1-й группе было выявлено у 19 (11,5%) женщин, во 2-й группе – у 5 (12,5%) женщин, в 3-ей группе – у 2 (4,7%) ( $p < 0,05$ ). Вторичное бесплодие в 1 группе было выявлено у 54 (32,7%) пациенток, во 2-й группе – у 15 (37,5%), в 3-ей группе – у 23 (53,5%) пациенток.

Анализ результатов хирургического адгезиолизиса во 2-й и 3-ей группах позволил нам выявить преимущество использования механической энергии по сравнению с электрической энергией как при оценке рецидивирования, так и при оценке результатов наступления беременности: рецидив при использовании механической энергии выявлен у 25% (10) пациенток во 2-й группе, у 32,5% (14) пациенток 3-ей группы, тогда как при использовании электрической энергии рецидив составил 27,5% (11) во 2-й группе, 37,2% (16) в 3-ей

группе, что согласуется с данными А.А. Дубинина, 2010; А.S. Sanad, 2016. Частота наступления беременности при использовании механической энергии составила 27,5% (11) во 2-й группе, 16,2% (7) в 3-ей группе, тогда как при использовании электрической энергии – 20,0% (8) во 2-й группе, 9,3% (4) в 3-ей группе.

Оценка менструальной функции обследуемых женщин во 2-ей и 3-ей группе выявила статистически значимое уменьшение клинического проявления гипоменореи в подгруппах, получавших низкодозированную гормональную терапию, в 2,1 раз, тогда как в подгруппах, получавших высокодозированную терапию – в 3,1 раз. Измерение толщины эндометрия через 2 месяца после гистероскопического адгезиолизиса выявило увеличение толщины эндометрия в обеих подгруппах: с  $3,0 \pm 1,6$  мм до  $6,2 \pm 1,4$  мм в подгруппе А и с  $3,2 \pm 1,4$  мм до  $7,6 \pm 1,2$  мм в подгруппе В. Проведенная комплексная оценка менструальной функции и состояния полости матки по классификации АОФ (1988) обнаружила достоверное улучшение этих показателей у данных пациенток по сравнению с предоперационной оценкой не только за счёт снижения выраженности спаечного процесса: с 7,7 до 5 баллов во 2-й группе и с 10,2 до 6,6 баллов в 3-ей группе в подгруппе с низкодозированной терапией; с 7,8 до 4 баллов во 2-й группе и с 10,3 до 5,8 в 3-ей группе в подгруппе с высокодозированной терапией ( $p < 0,05$ ), но и за счёт изменения структуры самих синехий, которые становились более тонкими, мягкими, рыхлыми, что облегчало их последующее разрушение при контрольной гистероскопии. Полученные нами данные согласуются с результатами Y. Chen, 2013, J. Farhi, 1993 и свидетельствуют о целесообразности гормональной терапии в послеоперационном периоде для улучшения регенерации эндометрия.

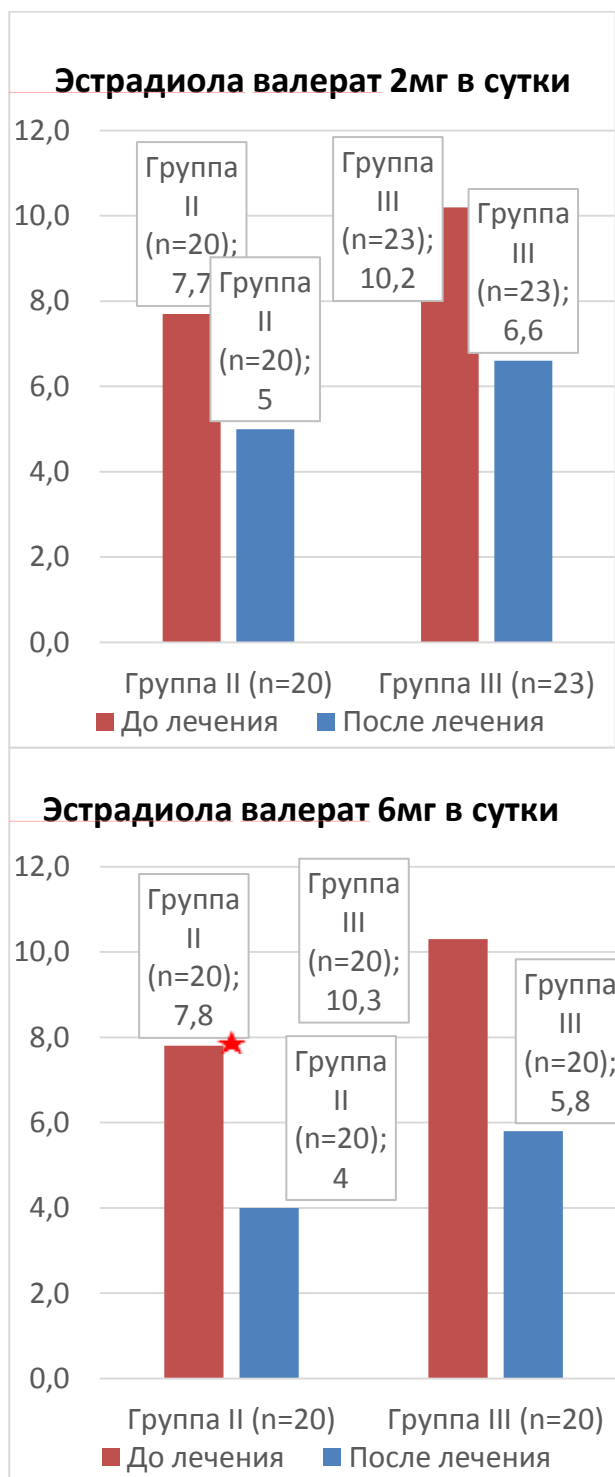


Рисунок 1. Комплексная оценка состояния полости матки и менструальной функции обследованных пациенток 2-й и 3-ей групп (n=83) до и после проведенного гормонального лечения согласно классификации АОФ в баллах (1988) ( $p < 0,05$ ).

Оценка клинических симптомов после комплексного лечения выявила уменьшение частоты гипоменореи после хирургического



лечения: в 1-й группе в 4,5 раза; во 2-й группе в 2,6 раза; в 3-ей группе в 2,5 раза. Аменорея и диспареуния в результате проведенного лечения были устранены у всех пациенток. Частота альгоменореи сократилась в 1-й группе в 6 раз; во 2-й группе в 5,2 раза; в 3-ей группе в 3,2 раза. Кроме того, отмечено уменьшение частоты болевого синдрома: в 1-й группе в 2,1 раз, во 2-й группе в 2,5 раз, в 3-ей группе в 2,6 раз.

Эхографическое исследование через 2 месяца после оперативного лечения, проведенное 165 пациенткам группы I, выявило рецидив внутриматочных синехий у 10 (6,06%) пациенток. Контрольная гистероскопия через 3 месяца после операции, выполненная пациенткам 2-й и 3-ей групп, выявила рецидив внутриматочных синехий у 11 (27,5%) и у 28 (65,1%) пациенток соответственно.

Результаты восстановления репродуктивной функции анализировали на протяжении 18 месяцев после оперативного лечения. Анализ репродуктивных исходов проведен у 237 пациенток, так как из исследования были исключены женщины, которые по субъективным причинам отказались от реализации репродуктивной функции. Изучение репродуктивной функции выявило, что в 1-й группе беременность наступила у 113 (71,5%) пациенток, во 2-й группе у 19 (48,7%) пациенток, в 3-ей группе у 11 (27,5%) пациенток. Следует отметить, что большинство беременностей в исследуемых группах наступили с использованием вспомогательных репродуктивных технологий: у 34,5% (39) в 1-й группе, 52,6% (10) во 2-й группе, 72,7% (8) в 3-ей группе. Общая частота наступления беременности в нашем исследовании составила 60,3%.

По результатам логистического регрессионного анализа, проведенного для определения информативности каждого клинико-

анамнестического и инструментального показателя заболевания, нами выявлено, что вероятность развития рецидива внутриматочных синехий высокая при сопутствующем аденомиозе, хроническом эндометрите, а также неэффективности предшествующей гормональной терапии низкими дозами эстрогенов. Чувствительность для уравнения в выявлении рецидива внутриматочных синехий составила 65,2 %, специфичность – 92,9%, диагностическая точность – 88,2%. Площадь под кривой (AUC) = 0,841.

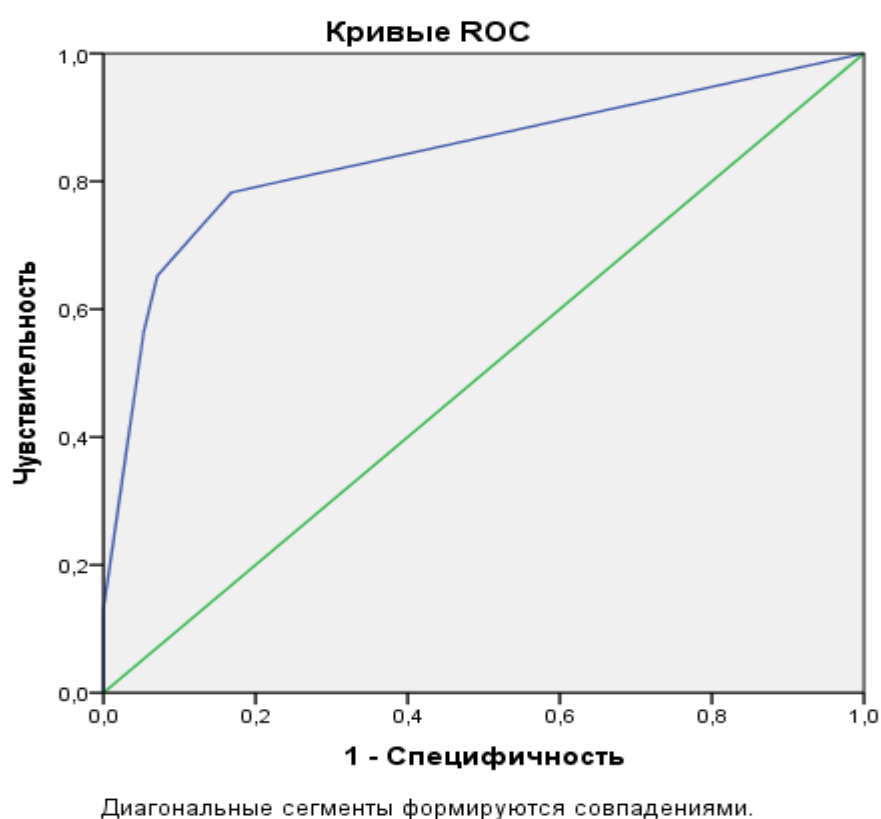


Рисунок 2. ROC-кривая уравнения бинарной логистической регрессии

По данным патоморфологического исследования синехии в 1-й группе были представлены фрагментами тонкой соединительной ткани, покрытой эндометрием с единичными железистыми структурами разной формы и величины, распределенными неравномерно; отдельные железы были кистозно расширенными. Железистый и стромальный компоненты соответствовали стадии пролиферации. Синехии во 2-й группе были представлены

фрагментами грубой фиброзной ткани, покрытой эндометрием, с неравномерным распределением железистых структур, склерозированными кровеносными сосудами и рассеянной лимфоидной инфильтрацией стромы. Синехии в 3-ей группе были представлены грубой фиброзной тканью, которая преобладала в соскобе; эндометрий был представлен единичными мелкими фрагментами, с расстройством кровообращения и распадом, склерозированными сосудами.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) было проведено в 40 случаях всех 3-х групп и группы сравнения с определением экспрессии маркеров эстрогеновых (ER) и прогестероновых рецепторов (PgR) на основании положительной ИГХ-реакции на ER и PgR в эндометрии и внутриматочных синехиях в пролиферативную фазу менструального цикла, которая проявлялась в виде коричневого окрашивания ядер железистого эпителия.

Таблица 2 – Экспрессия ER и PgR в эпителии и строме эндометрия в среднюю стадию пролиферации у женщин с внутриматочными синехиями

Группы	Уровень экспрессии			
	ER_эпителий желез	ER_эпителий стромы	PgR_эпителий желез	PgR_эпителий стромы
1	191,33±28,93	188,33±33,17*	175,00±39,05*	195,00±32,07
2	217,33±16,54*	174,00±30,91*	136,16±76,95*	173,33±19,91*
3	162,33±83,96	137,16±69,72	180,5±89,78*	155,00±78,10*
Группа контроля*	175,10±12,23	137,94±20,15	236,47±1,93	211,42±15,92

\*-достоверность различий при сравнении с группой контроля (p<0,05)

Таблица 3 – Экспрессия ER и PgR в эпителии и строме внутриматочных синехий в среднюю стадию пролиферации у женщин с внутриматочными синехиями

Группы	Уровень экспрессии			
	ER_эпителий желез	ER_эпителий стромы	PgR_эпителий желез	PgR_эпителий стромы
1	160,66±24,11	188,33±34,99*	175,33±26,08*	185,33±8,96*
2	194,5±18,44*	173,5±21,74*	166,5±23,31*	160,16±19,74*
3	179,00±24,38	169,16±13,67*	156,66±42,44*	151,66±59,64*
Группа контроля*	175,10±12,23	137,94±20,15	236,47±1,93	211,42±15,92

\*-достоверность различий при сравнении с группой контроля (p<0,05)

Полученные данные ИГХ-исследования свидетельствуют о статистически значимых изменениях уровня рецепторов эндометрия у женщин с внутриматочными синехиями 1-й и 2-й группы, которые проявлялись в повышении уровня экспрессии ER и снижении уровня экспрессии PgR в ядрах эпителия желез и стромы при всех степенях тяжести по сравнению с группой контроля. Более высокая экспрессия ER в эпителии эндометрия у женщин с внутриматочными синехиями даёт основание предполагать более высокую чувствительность этих структур к эстрогенам, возникшую компенсаторно. В то же время в нашем исследовании выявлено достоверное снижение экспрессии рецепторов прогестерона в эпителии желез и стромы эндометрия по сравнению с группой контроля, что можно объяснить замещением эндометрия грубыми синехиями, который является менее активным по сравнению с эндометрием женщин группы сравнения. Менее выраженное повышение экспрессии ER в 3-ей группе (только в строме самих синехий) обусловлено декомпенсацией репаративных процессов на фоне замещения значительной части эндометрия грубой соединительной тканью и объясняет меньшую эффективность

проводимого лечения и более высокую частоту рецидивов.

В результате транскриптомного анализа при сравнении экспрессии генов эндометрия в фазу пролиферации у женщин основной группы и группы сравнения, установлено, что в группе женщин с внутриматочными синехиями наблюдалось повышение уровня экспрессии мРНК 9 генов и понижение уровня экспрессии 2-х генов: кальций-связывающего белка S100 A8 (S100A8) – повышение экспрессии в 10,94 раз ( $p=0,000443$ ), бета-гемоглобина (HBB) – повышение экспрессии в 5,53 раз ( $p=0,020497$ ), ванина-2 (VNN2) – повышение экспрессии в 5,1 раз ( $p=0,004938$ ), белка-регулятора G-белковых сигналов 2 (RGS2) – повышение экспрессии в 4,97 раз ( $p=0,007148$ ), аминопептидазы 2 эндоплазматического ретикулума (ERAP2) – повышение экспрессии в 4,69 раз ( $p=0,008723$ ), аквапорина-9 (AQP9) – повышение экспрессии в 4,67 раз ( $p=0,000299$ ), ядерного антигена дифференцировки миелодных клеток (MNDA) – повышение экспрессии в 3,81 раз ( $p=0,001250$ ),  $\alpha$ 3е-тубулина (TUBA3E) – повышение экспрессии в 3,58 раз ( $p=0,016996$ ), низкоафинного рецептора IIIb Fc-фрагмента иммуноглобулинов класса G (FCGR3B) – повышение экспрессии в 3,03 раз ( $p=0,000820$ ), простагландин-D2-синтазы (PTGDS) – понижение экспрессии в 2,9 раз ( $p=0,001476$ ), нейротрофического рецептора тирозинкиназ 3-го типа (NTRK3) – понижение экспрессии в 3,04 раз ( $p=0,040756$ ).

Таблица 4 – Изменение уровня мРНК генов в эндометрии в пролиферативную фазу у женщин с внутриматочными синехиями по сравнению с эндометрием условно здоровых женщин

Обозначение Гена	Название гена	Изменение уровня мРНК	p-критерий ANOVA
S100A8	кальций-связывающий белок S100 A8	10,94	0,000443
HBV	бета-гемоглобин	5,53	0,020497
VNN2	ванин-2	5,1	0,004938
RGS2	белок-регулятор G-белковых сигналов 2	4,97	0,007148
ERAP2	аминопептидаза-2 эндоплазматического ретикулума	4,69	0,008723
AQP9	аквапорин-9	4,67	0,000299
MNDA	ядерный антиген дифференцировки миелодных клеток	3,81	0,001250
TUBA3E	$\alpha$ 3е-тубулин	3,58	0,016996
FCGR3B	низкоафинный рецептор IIIb Fc-фрагмента иммуноглобулинов класса G	3,03	0,000820
PTGDS	простагландин-D2-синтаза	-2,9	0,001476
NTRK3	нейротрофический рецептор тирозинкиназы 3-го типа	-3,04	0,040756

Дополнительный биоинформатический анализ данных транскриптомного анализа по генам, представленность продуктов которых демонстрирует наибольшие отличия в биоптатах эндометрия женщин с внутриматочными синехиями по сравнению с биоптатами эндометрия условно здоровых женщин, с помощью сервиса Gene Ontology выявил ряд биологических процессов, в которых задействованы некоторые из выявленных генов, а именно в процессах иммунного ответа, в том числе в активации нейтрофилов, а также в экзоцитозе.

Таким образом, проведённое исследование позволило выявить

патогенетические механизмы формирования внутриматочных синехий, а также особенности экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в эндометрии женщин с внутриматочными синехиями в зависимости от степени тяжести процесса, что позволило разработать алгоритм ведения пациенток (Приложение).

## ВЫВОДЫ

1. Значимыми факторами риска развития внутриматочных синехий являются оперативные вмешательства в полости матки и хронический эндометрит. Степень тяжести внутриматочных синехий обусловлена сочетанным воздействием этих факторов; частота рецидивов зависит от исходной степени тяжести заболевания.

2. Молекулярно-генетическими особенностями эндометрия у женщин с внутриматочными синехиями является повышение уровня экспрессии генов S100A8, HBB, VNN2, RGS2, ERAP2, AQP9, MNDA, TUBA3E, FSGR3B, вовлеченных в процессы фиброза, апоптоза, иммунного ответа и воспаления, свидетельствующих о роли этих процессов в патогенезе данного заболевания.

3. Изменения рецептивности, проявляющиеся повышением экспрессии ER и снижением экспрессии PgR как в эндометрии, так и в самих синехиях, выявлены при всех степенях тяжести внутриматочных синехий; выраженность этих изменений усиливается по мере увеличения степени тяжести процесса. При I и II степенях тяжести эпителий внутриматочных синехий функционирует как эпителий эндометрия (явление «мимикрии»), выполняя тем самым компенсаторную функцию. Менее выраженное изменение рецептивности при III степени тяжести внутриматочных синехий обусловлено декомпенсацией репаративных процессов на фоне замещения значительной части эндометрия грубой соединительной

тканью, что объясняет меньшую эффективность проводимого лечения и более высокую частоту рецидивов.

4. Комплексное лечение пациенток репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями, включающее хирургический адгезиолизис, антибактериальную, гормональную и физиотерапию позволяет улучшить качество жизни больных и репродуктивные исходы. При этом восстановление менструальной функции наступает в 78% случаев при I степени тяжести внутриматочных синехий, в 70% случаев при II степени внутриматочных синехий, в 51,2% случаев при III степени тяжести внутриматочных синехий; реализация репродуктивной функции – в 71,5 % случаев при I степени, в 48,7% случаев – при II степени, в 27,5% случаев – при III степени. Необходимость использования методов ВРТ возрастает с 34,5% при I степени до 72,7% при III степени.

#### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам с внутриматочными синехиями рекомендовано комплексное лечение, включающее хирургический этап с последующим назначением антибактериальной, гормональной терапии и физиотерапии с целью уменьшения клинических проявлений, снижения частоты рецидива и улучшения репродуктивных исходов.

2. Хирургический этап комплексного лечения должен быть произведен минимально инвазивно, с гистероскопической визуализацией на всех этапах во избежание травмы эндометрия, преимущественно с использованием механической энергии, в особенности у женщин с нереализованной репродуктивной функцией.

3. Послеоперационный этап должен включать антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия, гормональную терапию в циклическом режиме (в случае



внутриматочных синехий I степени – без гормональной терапии; при II-III степени – более высокими дозами), магнито-лазеротерапию в интенсивном режиме.

4. Для уточнения состояния эндометрия, а также с целью подбора адекватной гормональной терапии, рекомендовано морфологическое исследование эндометрия в пролиферативную фазу менструального цикла с последующим ИГХ-исследованием экспрессии ER и PgR.

5. В случае синехий средней и тяжёлой степени показано проведение контрольной гистероскопии через 3 месяца, что позволяет снизить риск рецидива и улучшить исходы лечения.

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Современные методы профилактики и лечения внутриматочных синехий: обзорная статья / **П.М. Хириева**, Л.В. Адамян, С.А. Мартынов // **Гинекология**. – 2016. – № 5 (18). – С.32-36.

2. Генетические факторы риска формирования внутриматочных синехий: обзорная статья / **П.М. Хириева**, С.А. Мартынов, А.А. Быстрицкий, Л.В. Адамян // **Проблемы репродукции**. – 2017. – №1. – С.43-47.

3. Клинико-anamнестические данные и исходы лечения женщин с внутриматочными синехиями / **П.М. Хириева**, Л.В. Адамян // **Проблемы репродукции**. – 2017. – №6 (23). – С.39-44.

4. Исследование уровня мРНК генов в ткани эндометрия у женщин репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями / **П.М. Хириева**, М.В. Кузнецова, А.А. Быстрицкий, С.А. Мартынов, О.В. Бурменская, Д.Ю. Трофимов, Л.В. Адамян // **Акушерство и гинекология**. – 2018. – №2. – С.56-64.

5. Клинико-морфологические особенности эндометрия при внутриматочных синехиях: оценка экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов / **П.М. Хириева**, С.А. Мартынов, Л.С. Ежова, Л.В. Адамян // **Акушерство и гинекология**. – 2018. – №9. – С.48-54.

6. Роль хирургической гистероскопии в диагностике и лечении внутриматочных синехий / **П.М. Хириева**, Л.В. Адамян, С.А. Мартынов, А.Ю. Данилов // **Материалы X Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 2016)**. – С. 368-369.

7. Сравнение различных методик хирургического лечения внутриматочных синехий у женщин репродуктивного возраста / **П.М. Хириева**, Л.В. Адамян, С.А. Мартынов, А.Ю. Данилов, З.Р. Зурабиани, А.С. Аракелян // **Материалы XXIX Международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2016)**. – С. 177-178.

8. Comprehensive treatment of moderate and severe intrauterine adhesions in reproductive age woman / **P.M. Khirieva**, S.A. Martynov, L.V. Adamyan // **46th AAGL Global Congress of Minimally Invasive Gynecology (National Harbor, Greater Washington, D.C., 2017)**. – P. 118.

9. Хирургическое лечение женщин репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями / **П.М. Хириева**, Л.В. Адамян, С.А. Мартынов, А.Ю. Данилов, А.С. Аракелян, Б.Е. Сашин, Н.Ф. Гречихина, Т.Б. Маланова // **Материалы XI Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 2017)**. – С. 434-436.

10. Comprehensive treatment of moderate and severe intrauterine adhesions in reproductive age woman / L.V. Adamyan, **P.M. Khirieva**, S.A. Martynov // **17 World Congress of the Academy of Human Reproduction (Rome, 2017)**. – P. 45.

11. Комплексное лечение женщин репродуктивного возраста

с внутриматочными синехиями / **П.М. Хириева**, С.А. Мартынов, В.О. Дементьева, Л.В. Адамян // Материалы XXX Международного конгресса с курсом эндоскопии: Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний (Москва, 2017). - С. 33.

12. Рецепторный статус эндометрия у женщин репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями / **П.М. Хириева**, Л.С. Ежова, С.А. Мартынов, Л.В. Адамян, А.Ю. Данилов // Материалы XII Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 2018). – С. 66-67.

13. Прогностическая значимость эхографии и гистеросальпингографии в диагностике внутриматочных синехий: интраоперационная оценка / **П.М. Хириева**, С.А. Мартынов, Л.В. Адамян, А.Ю. Данилов, А.С. Аракелян, Б.Е. Сашин, Н.Ф. Гречихина // Материалы XII Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 2018). – С. 125-126.

14. The condition of the endometrium in women of reproductive age with intrauterine adhesions / **P.M. Khirieva**, S.A. Martynov, L.S. Ezhova, A.V. Asaturova, L.V. Adamyan // 18<sup>th</sup> World Congress of Gynecological Endocrinology – Firenze, 2018 – P.249.

15. Differential gene expression in the endometrium of reproductive age women with intrauterine adhesions / **P.M. Khirieva**, M.V. Kuznetsova, A.A. Bystritskiy, S.A. Martynov, D.Yu. Trofimov, L.V. Adamyan // 18<sup>th</sup> World Congress of Gynecological Endocrinology – Firenze, 2018 – P.360.

*Алгоритм ведения пациенток репродуктивного возраста*

