

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное учреждение
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА,
ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА
В.И. КУЛАКОВА»

На правах рукописи

ХИРИЕВА

Патимат Магомедовна

ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С
ВНУТРИМАТОЧНЫМИ СИНЕХИЯМИ

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук
Мартынов С.А.

кандидат биологических наук
Быстрицкий А.А.

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. Современный взгляд на проблему внутриматочных синехий у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы)...	11
1.1. Клинико-патогенетические аспекты и методы диагностики, лечения и профилактики внутриматочных синехий.....	11
1.2. Молекулярно-генетические предикторы изменений состояния эндометрия при внутриматочных синехиях.....	29
ГЛАВА 2. Материал и методы исследования.....	36
2.1. Материал исследования.....	36
2.2. Дизайн исследования	37
2.3. Критерии включения и исключения.....	39
2.4. Методы исследования.....	40
ГЛАВА 3. Клиническая характеристика пациенток.....	49
ГЛАВА 4. Результаты собственных исследований и оперативного лечения пациенток.....	62
4.1. Гинекологический статус.....	62
4.2. Лабораторные показатели.....	63
4.3. Результаты ультразвукового исследования.....	63
4.4. Результаты гистеросальпингографии.....	65
4.5. Результаты хирургического лечения.....	66
4.6. Результаты использования низкодозированной и высокодозированной гормональной терапии.....	73
4.7. Логистический регрессионный анализ.....	76
4.8. Результаты морфологического и иммуногистохимического исследования.....	78
4.9. Результаты транскриптомного анализа биоптатов эндометрия.....	95

4.10. Биоинформатический анализ данных транскриптомного анализа.....	101
ГЛАВА 5. Обсуждение полученных результатов.....	103
ВЫВОДЫ.....	122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	124
Список сокращений.....	125
Список литературы.....	128
Приложение.....	169

ВВЕДЕНИЕ

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 считают критическим уровнем. В 54% случаев женское бесплодие сопровождается патологическими изменениями в матке, при этом внутриматочная патология выявляется у 41% женщин [6, 18, 22, 24, 49, 50, 58, 59,72].

Внутриматочная патология представлена целым комплексом заболеваний, которые различны по этиологии и патогенезу, однако связаны с изменениями в слизистой или мышечной оболочке стенки матки. Внутриматочные синехии занимают одно из важных мест в структуре патологии эндометрия в связи с развитием нарушений менструального цикла в виде гипоменореи, аменореи, а также таких состояний, как невынашивание беременности и бесплодие. Одним из главных этиологических факторов возникновения внутриматочных синехий считается травма эндометрия, являющаяся результатом послеродового выскабливания, самопроизвольного выкидыша, прерывания беременности, процедуры аблации эндометрия, после операций, сопровождающихся вскрытием полости матки. Несмотря на предложенное множество вариантов лечения, рецидив заболевания может достигать 62%, что обуславливает высокую актуальность рассматриваемой проблемы [59, 137, 299, 315].

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. 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 и недостаточное понимание патогенеза образования адгезий, 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-anamnestические 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 клинко-морфологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования, результаты проведенного лечения для выявления предикторов рецидивирования внутриматочных синехий.

5. На основании полученных данных разработать алгоритм обследования и тактику ведения пациенток.

Научная новизна

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

Результаты проведенного исследования позволили уточнить алгоритм предварительного обследования, а также разработать практические рекомендации по тактике ведения 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 тяжёлой степени у 34,9% женщин.

2. Тяжёлая 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 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 проведённого исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3 и 4 паспорта акушерства и гинекологии.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Результаты проведённого научного исследования внедрены в практику работы гинекологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, 5 из которых – статьи 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.

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ВНУТРИМАТОЧНЫХ СИНЕХИЙ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Внутриматочные синехии представляют собой патологию эндометрия, при которой происходит нарушение анатомической целостности полости матки за счет образования спаек различной степени выраженности. Частота внутриматочных синехий по данным разных авторов колеблется от 0,3 до 21,5% [18, 24, 58, 63, 68, 72, 104, 105, 199, 209, 254, 255, 359, 365].

Первый случай внутриматочных синехий был опубликован в 1894 году Генрихом Фритцем у женщины, страдающей аменореей, обусловленной выскабливанием матки в послеродовом периоде [188, 227]. Спустя 54 года Жозеф Ашерман впервые указал на частоту патологического состояния и описал симптомы аменореи, бесплодия и дисменореи у данной группы пациенток. Впоследствии термин синдром Ашермана стал использоваться для обозначения тяжелой степени облитерации полости матки у женщин со стойкой аменореей и бесплодием [104, 105, 115, 143, 254, 255].

1.1. Клинико-патогенетические аспекты и методы диагностики, лечения и профилактики внутриматочных синехий

Классификация

История изучения проблемы внутриматочных синехий привела к тому, что на сегодняшний день существует несколько систем классификации данной патологии [77, 86, 143, 227, 251, 254, 255].

Первая попытка классифицировать синехии была предпринята Toaff and Ballas в 1978 на основе результатов гистеросальпингографии [372].

1 степень Атрезия внутреннего зева, без вовлечения в спаечный процесс стенок полости матки.

2 степень Стеноз внутреннего зева, обусловленный выраженными спайками, без вовлечения в спаечный процесс стенок полости матки.

3 степень Множественные малые спайки в области внутреннего зева и в области перешейка.

4 степень Облитерация области над перешейком матки, обусловленная полным разделением полости в нижнем маточном сегменте

5 степень Атрезия внутреннего зева в сочетании с облитерацией полости матки.

В том же году, March и соавт. впервые ввели гистероскопическую классификацию внутриматочных синехий [253].

Умеренные - Адгезии занимающие менее $\frac{1}{4}$ полости матки. Устья маточных труб и дно матки минимально/не вовлечены в процесс.

Средние - В процесс вовлечено от $\frac{1}{4}$ до $\frac{3}{4}$ полости матки. Устья маточных труб и дно матки частично вовлечены в процесс. Нет слипания стенок матки.

Тяжелые - Более $\frac{3}{4}$ полости матки вовлечено в процесс. Оба устья маточных труб запаяны, синехии в дне матки. Слипание стенок полости матки.

Несомненно, классификация March и соавт. используется и сейчас, ввиду своей простоты, однако отсутствие прогностических критериев является весомым недостатком [136].

Классификация внутриматочных синехий по гистологическому строению также произведена в 1978 году Sugimoto, который выделил эндометриальные, фиброзно-мышечные и фиброзные синехии [348].

Широко используются в настоящее время классификации, разработанные по поручению Американского общества фертильности, принимающие во внимание степень заболевания, менструальную функцию и морфологические особенности спаек. Кроме того, в этот вариант

классификации включены данные гистероскопии и гистеросальпингографии [69, 353].

Вовлечение полости матки <1-3 1/3 - 2/3 >2/3

1 2 3

Виды спаек Умеренные Средней степени Выраженные

1 2 3

Менструальная функция Нормальная Гипоменоррея Аменорея

0 2 4

Прогностические критерии Данные ГСГ Данные гистероскопии

I степень (Легкая) 1-4

II степень (Средняя) 5-8

III степень (Тяжелая) 9-12

Наиболее распространённой в Европе является классификация, принятая Европейским обществом гистероскопистов в 1995 году, которая была впервые предложена Wamsteker и de Blok [388]. По этой классификации принято выделять 5 степеней тяжести:

– I степень – единичная тонкая синехия, легко разрушаемая тубусом гистероскопа, устья маточных труб доступны осмотру, свободны;

– II степень – единичная плотная синехия, не разрушаемая тубусом гистероскопа, устья маточных труб доступны осмотру, свободны;

– IIa степень – синехии облитерируют внутренний зев, полость матки свободна от адгезий;

– III степень – множественные плотные синехии, занимающие полость матки, одно из устьев маточных труб облитерировано;

– IV степень – плотные обширные синехии с частичной облитерацией полости матки, устья маточных труб облитерированы с обеих сторон;

– Va степень – фиброзирование эндометрия и I или II степень распространённости спаечного процесса;

– Vб степень – фиброз эндометрия и III или IV степень распространённости спаечного процесса.

Nasr и соавт. [136] предложили в 2000 году классификацию, которая включает в себя помимо менструальной функции, данных о степени выраженности синехий, данные акушерского анамнеза женщины. Сравнение результатов классификации Nasr выявило корреляцию у женщин с легкой и тяжелой степенью внутриматочных синехий по классификации March и Европейского общества гистероскопистов, но результаты отличались у женщин с умеренной степенью.

Однако, на сегодняшний день, несмотря на то, что после первого описания данной нозологии прошло уже больше 100 лет, не существует оптимальной классификации, которая бы отражала все характеристики и могла бы служить основой для практических рекомендаций врачу-клиницисту [19, 106, 143].

Этиопатогенез

В результате проведенных многочисленных исследований было установлено, что главным этиологическим фактором образования внутриматочных синехий является травма эндометрия. К примеру, исследование 1856 случаев внутриматочных синехий, проведенное Schenker, Margalioth в 1982 году [333], выявило, что в 88,2% случаев синехии образуются в результате выскабливания, произведенного в сроки 1-4 недели после родов или аборта. Именно в этих случаях эндометрий является наиболее чувствительным к травматическим воздействиям, которые приводят к повреждению его базального слоя и формированию спаек в последующем. Немаловажным является факт зависимости от количества внутриматочных вмешательств в анамнезе, в частности речь идет о гистероскопических операциях: степень тяжести внутриматочных синехий и вероятность рецидива прямо пропорциональны количеству

внутриматочных вмешательств [25, 61, 69, 70, 110, 122, 135, 142, 172, 281, 359, 362].

Дискутабельной остается роль инфекционного фактора в развитии внутриматочных синехий. Так, в работах Полищука и соавторов [289, 290, 291], анализ 171 случая кесарева сечения показал, что у 28 женщин с хроническим эндометритом частота развития внутриматочных синехий не повышалась по сравнению с группой сравнения. Но несмотря на эти данные, многие авторы отводят не последнюю роль в инициации патогенеза внутриматочных синехий воспалительному компоненту. Так, к примеру, тяжелая степень внутриматочных синехий в развивающихся странах, с повсеместным распространением бесплодия, была обусловлена наличием генитального туберкулеза [19, 69, 250, 254, 255].

Клиника

Клиническая картина внутриматочных синехий может быть разнообразна. К основным клиническим проявлениям относятся:

- нарушения менструального цикла: гипоменоррея или аменоррея,
- бесплодие
- болевой синдром
- невынашивание беременности.

У женщин с частичной облитерацией полости матки и отсутствием нарушений менструальной функции беременность может наступить, однако возможны осложнения в виде аномалий плацентации с повышенным риском преждевременных родов и послеродового кровотечения [61, 69, 77, 122, 143, 172, 198, 227, 237, 251, 255, 279, 281, 315]. В то же время, многими авторами отмечается бессимптомное течение заболевания при начальных степенях поражения полости матки и случайное обнаружение синехий при профилактическом обследовании [106, 352].

Диагностика

Основными методами диагностики внутриматочных синехий в настоящее время являются трансвагинальное УЗИ, гистероскопия, МРТ-исследование, гистеросальпингография.

Инструментальные методы исследования играют ведущую роль в диагностике внутриматочных синехий. Трансвагинальная эхография является неинвазивным и информативным методом оценки состояния эндометрия, не требующим специальной подготовки женщины и может использоваться рутинно как метод диагностики первой линии. Использование трансвагинальной эхографии в качестве скрининга позволяет оценить состояние эндометрия с точностью 74,5 % [226, 227, 335, 375].

Внутриматочные синехии при трансвагинальной эхографии выявляются в виде скоплений ткани, пересекающих полость матки и деформирующих стенки матки. Они могут быть различны по толщине, но эхогенность зависит от прилегающей мышечной оболочки. В случае тяжелых внутриматочных синехий, эхогенность может быть значительно снижена. Типичная картина при УЗ-исследовании представлена гипозоногенными зонами с участками нормального эндометрия. Тонкий атрофический эндометрий выявляется эхографически при тяжелой степени внутриматочных синехий и свидетельствует о невосприимчивости к эстрогенам. По данным литературы, специфичность указанного метода варьирует от 0% до 97%, что зависит как от квалификации врача, выполняющего процедуру, так и от разрешающей способности используемого аппарата [27, 28, 33, 50, 79, 148, 169, 293, 294, 374].

В последние годы 3D УЗИ стало методом выбора для выявления внутриматочной патологии. В отличие от 2D УЗИ при использовании трехмерной эхографии получают более четкие панорамные снимки эндометриально-миометриального соотношения [101, 233, 371, 379].

Гистеросальпингография является ключевым методом диагностики внутриматочных синехий, выявляющим дефекты полости матки. Однако в отличие от гистероскопии, не может выполняться у женщин с облитерацией цервикального канала или полной облитерацией нижней трети полости матки. Гистеросальпингография используется для определения степени выраженности внутриматочных синехий и их локализации до проведения гистероскопии. Чувствительность данного метода 75-81%, специфичность составляет 80%, положительная прогностическая ценность – 50%. Высокая частота ложно-положительных диагнозов в совокупности с радиационной нагрузкой и инвазивностью процедуры, являются главными недостатками гистеросальпингографии [73, 79, 106, 207, 296, 344].

Магнитно-резонансная томография используется для обнаружения внутриматочных синехий в тяжелых случаях, при выраженном спаечном процессе, облитерации цервикального канала. Однако ограничения использования этого метода обусловлены высокой стоимостью [255, 293, 369].

Гистероскопия является золотым стандартом диагностики внутриматочных синехий. Результаты гистероскопических находок используются в качестве основы многих систем классификаций внутриматочных синехий [1-4,6,8,11,12,14,16,20,22,24,26,31,32,34-36,50,59,77,140,145,211-215,217,254,324,348,388].

Лечение

Процедура расширения цервикального канала с последующим диагностическим выскабливанием слизистой полости матки в течение длительного времени являлась основным методом при лечении внутриматочных синехий, однако имевшие место перфорация матки и неблагоприятные отдалённые терапевтические исходы давали основание считать их устаревшими [72, 241, 332, 333].

Методика гистеротомии с использованием открытого хирургического доступа имела положительный эффект в нескольких случаях, но в целом оказалась малоэффективной, а с появлением гистероскопии используется в лечении внутриматочных синехий крайне редко [306].

Хирургический адгезиолизис является на сегодняшний день основным методом, используемым для лечения внутриматочных синехий. Угол обзора и многократное увеличение, достигаемые при гистероскопии, делают её революционной, обеспечивая безопасное и точное воздействие. При синехиях лёгкой степени манипулирование тубусом гистероскопа оказывается достаточным и не требует расширения цервикального канала. Это минимизирует затраты на анестезиологическое обеспечение и уменьшает длительность оперативного вмешательства. Для проведения хирургического адгезиолизиса используются различные хирургические энергии: механическая, электрическая, лазерная [1,6,14,16,50,72,143,149,165,212,245,253,300,330,340,348,392].

Наиболее широко применяется механическое рассечение внутриматочных адгезий. По данным многих авторов, использование механической энергии предупреждает повреждение эндометрия в отличие от электрического воздействия, уменьшает вероятность перфорации матки, улучшает отдалённые репродуктивные исходы [35, 36,56,69,72,86,106,133,145,213,381].

Сравнение использования электрической энергии в монополярном и биполярном режиме выявило схожесть по результатам. Однако, биполярный режим обладает сфокусированным воздействием на ткани и для растяжения полости матки используется электролитный раствор, что является важным преимуществом, так как не влияет на состояние пациентки при перегрузке жидкостью [3,16,26,35,72,152,210,242,314].

Nd-YAG (неодимовый иттрий-алюминиевый гранат)- и KTP (калий-фосфат-титанил)-лазеры, характеризующиеся высокой стоимостью и повреждающим воздействием на матку, не имеют значительных преимуществ по сравнению с другими видами энергий, в связи с чем для хирургического адгезиолизиса широко не используются [72,130,152].

Для лечения тяжёлой степени внутриматочных синехий, с полной облитерацией полости матки, было предложено несколько гистероскопических методик. Однако, несмотря на прогресс репродуктивной хирургии, эти случаи по-прежнему остаются достаточно сложными и дискуссионными в лечении.

По мнению большинства авторов, техника удаления спаек должна заключаться в постепенном переходе с нижней трети полости на дно матки. Изначально должны быть иссечены синехии по центральной линии для возможного растяжения полости матки. Пристеночные и плотные по своей структуре синехии должны быть рассечены в конце, ввиду высокого риска кровотечения и перфорации матки [72,106].

В 1997 году Mc Comb и Wagner предложили гистероскопический метод лечения синдрома Ашермана под контролем лапароскопии. Полость матки разделяли на две гемиполости введением в шейку матки расширителя Гегара. Рассечение остаточной фиброзной «перегородки» до дна матки производилось гистероскопическими ножницами. Во всех случаях (n=6) отмечали восстановление регулярного менструального цикла, 5 женщин забеременели, 4 беременности завершились родами. В 3-х случаях отмечено осложнение в виде перфорации матки [72,258].

Другая методика, названная авторами "техника плуга", заключается в проведении с помощью электроножа 6-8 разрезов, начиная от дна матки к перешейку для увеличения полости матки и «раскрытия» функционального эндометрия. Кроме того, для профилактики стеноза, производится расширение шейки матки до №12 по Гегару. Из 7 пролеченных женщин менструальный цикл возобновился у 5,

беременность наступила у 3. Кроме того, авторы отмечают уменьшение болевого синдрома в 2-х случаях из 4-х [72,303].

Кроме того, для лечения тяжёлой степени внутриматочных синехий было предложено введение ламинариев [131]. На первом этапе в шейку матки вводили ламинарии (№1-2) на 24 часа. Вторым этапом эти ламинарии заменяли новыми (№3-4), введёнными до дна матки и также оставляли на 24 часа. Третьим этапом проводили гистероскопический адгезиолизис под лапароскопическим контролем. У 7 пациенток, включенных в исследование, возобновился нормальный менструальный цикл, беременность наступила у 3-х.

Послеоперационная оценка полости матки

Непременным условием успешности проведённого лечения является удовлетворительное состояние полости матки, поэтому оценка полости матки особенно важна при лечении женщин с тяжёлой степенью внутриматочных синехий ввиду высокой частоты рецидивов. По данным Valle и Sciarra рецидив при тяжёлой и умеренной степенях тяжести составляет 50% и 21,6% соответственно [381]. Именно поэтому, многие протоколы лечения описывают следующим этапом оценку состояния эндометрия после хирургического лечения. Однако чёткий консенсус в отношении ведения пациенток после операции не достигнут. Рекомендуемое время оценки полости матки по прошествии 1-2 месяцев после операции [234]. Экономически эффективным и простым инструментом для оценки толщины и состояния эндометрия является ультразвуковое исследование. При гистеросальпингографии возможна проверка проходимости маточных труб и разрушение тонких синехий от давления контрастного вещества. Наиболее точным методом в оценке рецидива и его лечении остаётся гистероскопия.

Оценка репродуктивных исходов после лечения проведена в нерандомизированных или проспективных исследованиях. Следует отметить необъективность критической оценки из-за различных критериев классификации и методов лечения. В опубликованных ранее работах частота наступления беременности составила 40%-63% [72,143,213,242,312].

Профилактика рецидивов внутриматочных синехий

Одним из главных факторов, влияющим на эффективность лечения, является рецидив внутриматочных синехий. Использование различных методик хирургического лечения не гарантирует отсутствие рецидива и частота его при умеренной степени составляет 3,1-23,5%, а при тяжёлой – 20%-62,5% случаев, что послужило основанием для предложения методов профилактики [72,77,106,135,143,172,199,227,234,251,255,271].

Внутриматочные контрацептивы и внутриматочные синехии

Введение внутриматочной спирали было первой попыткой профилактики рецидивов внутриматочных синехий [289]. Регенерация эндометрия в этом случае достигается разобщением стенок матки. Большинство авторов отмечены положительные исходы [291,385], однако имела место неопределённость в отношении того, какого вида и размера ВМК использовать. По данным Vesce и соавт. [379] введение ВМК с медью дало хорошие результаты у 48 пациенток, страдающих функциональной аменореей. Однако, по мнению других исследователей, выделение меди усугубляет травму эндометрия и повышает инфекционный риск [312]. Подавляющий эффект левоноргестрел-релизинг ВМК на эндометрий ограничивает его использование [143]. Т-образный ВМК не обеспечивал разобщения стенок матки из-за малых размеров. Наиболее оптимальной для предотвращения рецидива внутриматочных

синехий оказалась спираль трапецевидной формы, не доступная на мировом рынке [218].

Таким образом, продолжительный период использования ВМК как метода профилактики реформирования синехий не обеспечил достаточными данными о безопасности и эффективности.

Внутриматочный баллонный стент

Внутриматочный баллонный стент – силиконовое устройство треугольной формы, повторяющее форму полости матки; по данным March и соавт. [255], частота наступления беременности среди 1240 пациенток после его использования составила 61,6%, при частоте самопроизвольного выкидыша в 15,6%.

Ретроспективное когортное исследование с включением 107 пациенток с тяжёлой степенью внутриматочных синехий показало, что введение баллонных стентов в сравнении с использованием гиалуроновой кислоты и применением ВМК, даёт значительное снижение частоты рецидивов синехий [72,83].

Использование катетера Фолея

Введение катетера Фолея в полость матки после гистероскопического адгезиолизиса на 2 недели у женщин с умеренной и тяжёлой степенью внутриматочных синехий (n=25) привело к расширению полости и отсутствию рецидива у женщин с умеренной степенью [92]. В 2-х случаях произошла перфорация матки, что не исключает относительно высокий риск осложнений.

В работе Orhue и соавт. [279] было выявлено, что введение катетера Фолея сопоставимо по эффективности с введением внутриматочной спирали для профилактики рецидивов при синдроме Ашермана. Кроме того, катетер вводился на 10 дней, тогда как использование ВМС было

ограничено возможностью кровотечения. Восстановление менструальной функции произошло у 81% пациенток. Частота наступления беременности при использовании катетера Фолея составила 33,9%, тогда как частота наступления беременности при введении внутриматочной спирали составила 22,5%. Но для оценки эффективности необходимы рандомизированные контролируемые исследования, в том числе ввиду опасений, связанных с возможной перфорацией матки, дискомфортом и риском восходящей инфекции из влагалища.

Гиалуроновая кислота и другие антиадгезионные средства

Гиалуроновая кислота, участвующая во многих биологических процессах, таких как миграция клеток, механическая поддержка и пролиферация, является наиболее распространенным компонентом тканей человеческого организма. Использование гиалуроновой кислоты в репродуктивной хирургии получило широкое распространение в последние годы для предотвращения спаек в брюшной полости, в том числе и при внутриматочных синехиях [72,155,157,185].

Известно, что гиалуроновая кислота формирует временный барьер между соприкасающимися поверхностями органов, что препятствует образованию спаек. Кроме того, продукты на основе гиалуроновой кислоты увеличивают скорость распространения клеток мезотелия и тем самым способствуют восстановлению брюшины. Однако механизм действия изучен не полностью [72,354].

Аутокросс гиалуроновой кислоты, который был разрешён к применению, был образован конденсацией гиалуроновой кислоты [126]. Систематический обзор его эффективности подтвердил, что он предотвращает формирование адгезионного процесса в брюшной полости после консервативной миомэктомии, а также формирование внутриматочных синехий после гистероскопических оперативных вмешательств [72,160].

Для профилактики рецидива внутриматочных адгезий используются и другие препараты – карбоксиметилцеллюлоза и химически модифицированная гиалуроновая кислота (натрия гиалуронат). В рандомизированном контролируемом исследовании с включением 150 пациенток, перенёсших кюретаж после аборта, скорость образования внутриматочных синехий в группе, использовавшей гиалуроновую кислоту, была ниже по сравнению с группой контроля [72, 366]. Однако недостаточно данных о реализации репродуктивной функции [345].

По данным Kim и соавт. [102], использование деривата гиалуроновой кислоты – альгината карбоксиметилцеллюлозы – привело к значительному снижению частоты рецидива внутриматочных синехий по сравнению с использованием карбоксиметилцеллюлозы. По сообщению Di Spiezio Sardo и соавт. [300] выявлена клиническая значимость гелей-барьеров за счёт длительного соприкосновения с поверхностью и высокой способностью к адгезии.

Восстановление эндометрия

Медикаментозная терапия

Использование гормональной терапии для восстановления эндометрия после гистероскопического адгезиолизиса известно достаточно давно [72,245,255,348]. Предложены различные варианты терапии, однако нет однозначного мнения о времени введения (перед и / или после операции) и сочетании препаратов (эстрадиол или сочетание эстрадиола и гестагенов). Принцип лечения сводится к восстановлению роста остаточного эндометрия после оперативного вмешательства для предупреждения реформирования синехий и восстановления полости матки. И достижение этой цели возможно при введении супрафизиологических уровней гормонов.

Снижение степени фиброзирования эндометрия при введении в физиологических дозах эстрогенов было показано в экспериментах на мышах. Однако, несмотря на представленность проадгезионных и профибротических факторов в малых концентрациях, лечение низкими дозами эстрогенов не всегда оказывает положительный эффект в восстановление полости матки. При незначительном повреждении эндометрия, эстрогены способствуют дифференцировке базального слоя, покрывающего повреждённые клетки, в функциональный, что восстанавливает морфологическую структуру. Значительное повреждение эндометрия приводит к тому, что базальный слой не регенерирует; происходит накопление в месте повреждения большого количества мононуклеарных макрофагов, нейтрофилов, фибробластов и лимфоцитов, инициирующих хроническое воспаление, а также секреция различных медиаторов воспаления. В данной ситуации, применение больших количеств эстрогенов индуцирует фиброз эндометрия, который связан с активацией других цитокинов, в том числе трансформирующего фактора роста бета (TGF- β). Однако, назначение низких доз эстрогенов способствует атрофии эндометрия из-за недостаточной гормональной поддержки, что приводит к фиброзу эндометрия, связанного с пролиферацией фибробластов [72, 364].

По данным Myers и соавт. [271] длительное лечение эстрогенами при тяжёлой аменорее до и после оперативного вмешательства приводит к восстановлению менструального цикла и наступлению беременности в 50%.

March и соавт. [255] назначали микронизированный эстрадиол в дозировке 2 мг 2 раза в день в течение 30-60 дней, а также медроксипрогестерона ацетат в дозировке 10 мг в день в последние 5 дней терапии эстрогенами. Yu и соавт. [106] назначали эстрадиола валерат в дозировке 4 мг в день в течение 4-х недель, а также медроксипрогестерона ацетат в дозировке 10 мг в день в последние 2 недели терапии. В

исследовании Liu и соавт. [158] оценка терапии эстрогенами в дозировке 9 мг до хирургического лечения выявила высокую скорость возобновления менструальной функции, по сравнению с группой контроля.

В работе Farhi и соавт.[218] было выявлено, что у пациенток, получавших эстроген-гестагенную терапию, толщина эндометрия увеличивалась на 95% в течение 30 дней при сравнении с пациентками группы контроля. Преимущество гормональной терапии в предоперационном периоде заключается в поддержке роста эндометрия и достижении максимальной толщины, что необходимо для визуализации при ультразвуковом исследовании. Кроме того, воздействие гормонов после хирургического этапа способствует пролиферации клеток и покрытию ими повреждённого эндометрия. Таким образом, гормональная терапия является возможным дополнением гистероскопического адгезиолизиса на каждом из этапов [72].

В мировой литературе имеются данные использования силденафила цитрата – ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа – с целью восстановления толщины эндометрия. Механизм действия основан на положительном влиянии на изоформы синтазы оксида азота в матке и усилении, тем самым, сосудорасширяющего эффекта [338]. В проспективном исследовании, введение силденафила цитрата способствовало росту эндометрия в 92% случаев [166]. В практике вспомогательных репродуктивных технологий, введение эстрадиола и силденафила цитрата значительно улучшало кровоснабжение матки и толщину эндометрия у пациенток с неудачными попытками ЭКО в анамнезе [338]. Несмотря на малое количество сообщений, в целом отмечается положительное влияние на репродуктивные исходы [72,394].

Стволовые клетки и регенерация эндометрия

Ткань эндометрия обладает высоким потенциалом регенерации, которая происходит после каждой менструации и родов. Работы Garget и соавт. [167] доказывают наличие в эндометриальной ткани клеток предшественников – мезенхимальных стромальных клеток. Наличие стволовых клеток в эндометриальной ткани постулировалось давно, но первые публикации доказательств вышли в свет в 2004 году. Обнаружение специфических маркеров эндометриальных/прогениторных клеток дало возможность оценить их роль в процессах пролиферации ткани эндометрия при синдроме Ашермана. Эти клетки являются своеобразной мишенью специфической терапии для восстановления эндометриальной ткани при атрофии и дисфункции. Предполагается, что при внутриматочных синехиях – состоянии «промежуточном» между тонким эндометрием и синдромом Ашермана, того пула эндометриальных/прогениторных клеток, которые необходимы для процесса восстановления эндометрия, достаточно. Кроме того, важным условием активации этих клеток является среда, богатая эстрогенами, тогда как наличие инфекции вызывает повреждение этих клеток, снижает их количество и препятствует регенерации [72].

Эксперименты, проведённые на животных, выявили благоприятное воздействие субэндометриального введения стволовых клеток: отмечено значительное снижение фиброза стромы при введении эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) по данным гистологического исследования и наступление беременности в 90% случаев, а также выраженное повышение клеточной и сосудистой пролиферации без влияния на степень фиброза при использовании мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Следует отметить, что назначение МСК с эстрогенами уменьшало степень фиброзирования эндометрия. Введение свежих CD34+ клеток в субэндометриальную зону у пациенток с синдромом Ашермана и внутриматочными синехиями в ряде исследований привело к увеличению

толщины эндометрия, восстановлению менструальной функции и наступлению беременности [72,109,167,272].

Важным шагом с точки зрения клинической практики было описание первого использования аутологичных стволовых клеток, которые были выделены из костной ткани пациентки и применены при лечении синдрома Ашермана [72, 272]. В анамнезе у пациентки диагностическое выскабливание в 2005 году; обратилась с жалобами на бесплодие и гипоменорею. Была произведена гистероскопия с рассечением внутриматочных синехий, в полость матки введена Т-образная внутриматочная спираль. В течение 6 месяцев пациентка получала гормональную терапию: этинилэстрадиол в дозировке 0,05 мг с 5-го по 25-й день цикла, а также медроксипрогестерона ацетат в дозировке 10 мг с 20-го по 25-й день. После проведённого гормонального лечения проведено диагностическое выскабливание и на 2-й день цикла в полость матки были введены стволовые клетки. Беременность получена путём переноса эмбриона.

В работе, проведенной Santamaria и соавт. [108] введение аутологичных CD133+ клеток костного мозга в сочетании с заместительной гормональной терапией после хирургического лечения привело к увеличению длительности менструаций, росту толщины эндометрия и активация процессов неангиогенеза.

В исследовании Zhang и соавт. [168] введение МСК привело к восстановлению эндометрия мышей на 7-е сутки, усилению процессов неангиогенеза. Частота наступления беременности составила 53,57%, по сравнению с группой контроля – 14,29%.

Во многом инновационный метод лечения и профилактики, предложенный китайскими учёными Tu Chun-Hua и соавт. [246] представляет собой устройство из 2-х взаимодополняющих систем: цитокиновой – стимулирует рост клеток и гормональной – содержит

эстрогены. Так, одновременно происходит восстановление анатомии полости матки и регенерация клеток эндометрия. Фиксирование устройства происходит за счёт специальной, биологически совместимой мембраны, в состав которой входит гиалуроновая кислота. Применение в качестве физического барьера, местного гормонального воздействия и активации стволовых клеток, по мнению авторов, значительно улучшит отдалённые репродуктивные исходы.

1.2. Молекулярно-генетические предикторы изменений состояния эндометрия при внутриматочных синехиях

Известно, что уровень экспрессии генов определяется генетическими особенностями организма человека. Наличие полиморфных генов, которые представлены в популяции несколькими аллелями, формирует разнообразие признаков внутри вида. Одну из ключевых ролей в патогенезе заболевания играют генетические факторы. Поэтому, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) был внедрён в конце XX века и значительно улучшил диагностику заболеваний. Множество работ продемонстрировали целесообразность применения метода ОТ-ПЦР при гинекологических заболеваниях. По данным Goffinet и соавт. [147] выявление мРНК гена IL6 в мазках из влагалища связано с преждевременными родами, инфекционным процессом, неонатальной инфекцией. В работе Zariffard M.R. и соавт. [220] доказано, что повышение уровня мРНК генов TLR2, TNF, TLR4 происходит при стимуляции мононуклеаров крови компонентами цервиковагинальных смывов женщин с бактериальным вагинитом (БВ).

В исследовании Бурменской О.В. [21] выявлено, что повышение экспрессии уровня мРНК генов провоспалительных цитокинов IL6, IL1B, TNF, IL8, IL12A, транскрипционного фактора Foxp3, иммуносупрессорных цитокинов TGFβ1, IL10, толл-подобных рецепторов TLR9, TLR2, а также IL2Ra, LIF, VEGFA, характерно для хронического эндометрита. Это

явилось основой для предположения о нарушении процессов поддержания гомеостаза в эндометриальной ткани. Анализ образцов с фиброзированием стромы позволил разработать наиболее оптимальные схемы терапии данной патологии. Анализ вышеописанных работ и полученные результаты позволили предположить наличие специфических молекулярно-генетических изменений и при другой внутриматочной патологии. Одним из таких патологических процессов являются в том числе и внутриматочные синехии.

Известно, что формирование внутриматочных синехий обусловлено гипоксией, снижением процессов неоваскуляризации и изменением экспрессии цитокинов, однако точные механизмы недостаточно изучены. В процессе восстановления эндометрия избыточное образование внеклеточного матрикса и усиление пролиферативной активности фибробластов приводит к формированию фиброзных спаек, что подтверждает ведущую роль фибробластов в развитии внутриматочных синехий [150].

Исследования последних лет сообщают о взаимосвязи образования фиброзной ткани с ненормальной экспрессией некоторых цитокинов. Так, трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), – белковая структура, которая контролирует клеточную пролиферацию и дифференцировку, считается центральным медиатором фиброзного ответа, являясь цитокином, индуцирующим синтез фибробластов и сокращение экстрацеллюлярного матрикса [221, 350]. В работе Horbelt и соавт. сообщается о связи TGF- β с фиброзом печени; множество работ посвящено изучению процессов фиброза в почках и легких [205, 222, 319, 373]. Источником TGF- β являются тромбоциты: изоформа высвобождается при дегрануляции тромбоцитов в месте травмы. Секреция его происходит как части неактивного трехстороннего комплекса, состоящего из мономера TGF- β с пропептидом LAP и молекулы латентного TGF-

связывающего белка. После транспортировки комплекса в экстрацеллюлярный матрикс, он взаимодействует с коллагеном, фибронектином и другими компонентами матрикса. В то же время TGF- β является регулятором роста эндометрия человека: клеточные реакции, индуцируемые трансформирующим фактором роста опосредуются через активацию рецепторов серин/треонинкиназы от поверхности клетки к ядру. Известно, что измененная экспрессия комплекса TGF- β в эндометрии человека связана с генетическими аномалиями [94,238,239]. Изучение регуляции экспрессии генов посредством TGF- β 1 через каскад Smad3—регулятора, задействованных во многих патологических процессах эндометрия [256,270] — на модели фибробластов дермы человека, Verreschia и др. [387] выявили в качестве мишеней этого пути ряд генов коллагенов.

Основываясь на предположении о существенной роли TGF- β 1/SMAD3 сигнального пути в формировании внутриматочных синехий, U.Salma и соавт. [323] создали экспериментальную модель на кроликах и обследовали 60 пациенток для понимания молекулярных механизмов и подбора возможного альтернативного метода лечения и профилактики. Авторы отмечают значительное повышение экспрессии в плазме крови уровня TGF- β 1 у исследуемой группы по сравнению с группой сравнения ($p < 0.05$). Кроме того, отмечено повышение уровней mRNA и SMAD3, тогда как уровни SMAD7 заметно снизились у пациенток с внутриматочными синехиями и у экспериментальных кроликов по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$). Это измененное соотношение уровней SMAD3, SMAD7, TGF- β 1 при внутриматочных синехиях положительно коррелировало как в плазме крови, так и в ткани эндометрия. Использование специфического ингибитора SIS3 на модели кроликов заметно снизило уровни мРНК SMAD3 и TGF β 1, в то время как повысило значение SMAD7 в пролеченных группах.

Определенный интерес представляет собой фактор роста соединительной ткани (CTGF / CCN2) - белок, найденный в экстрацеллюлярном матриксе (ВКМ). Он является модификатором сигнального ответа на ВКМ и цитокины, играет ключевую роль в адгезии и миграции клеток, а также в матрице ремоделирования, избыточная экспрессия которого наблюдалась при заживлении ран, а также при фиброзных заболеваниях кожи, почек, печени и поджелудочной железы [339,360].

Сигнальный путь NF- κ B играет одну из важных ролей в большинстве биологических процессов организма человека, таких как воспаление печени, врожденный иммунитет, предотвращение апоптоза и фиброз [202]. Интерлейкин-1 β (IL-1 β) и другие провоспалительные цитокины индуцируют экспрессию TGF- β в клетках эпителия лёгких путём активации NF- κ B, участия в транслокации p65 в ядро и соединению с TGF- β [275]. Эти данные свидетельствуют о корреляции между NF- κ B сигнальным путем и экспрессией TGF- β при фиброгенезе.

В работе Xiang Xue и соавт. [364] изучена функциональная роль NF- κ B сигнального пути при внутриматочных синехиях. Иммуногистохимическое исследование, вестерн-блоттинг и ПЦР позволили обнаружить повышение экспрессии TGF- β и CCN2 в ткани эндометрия женщин с внутриматочными синехиями по сравнению с контрольной группой и у женщин с внутриматочной перегородкой ($p < 0.01$). Кроме того, отмечена активация сигнального пути NF- κ B, что коррелировало с повышением уровней вышеописанных цитокинов. Блокирование NF- κ B сигнального пути привело к снижению экспрессии TGF- β , что подтвердило полученные данные. Дополнительно обнаружено, что частота рецидивов внутриматочных синехий имеет доза-зависимую взаимосвязь с экспрессией TGF- β и CCN2, что может служить потенциальным предиктором рецидивирования данной патологии.

Одним из важных регуляторов широкого спектра биологических процессов являются микроРНК. Они способны подавлять трансляцию или вызывать распад целевых мРНК. В частности, микроРНК являются важными медиаторами процессов фиброза во многих органах [113]. Так ранее было установлено снижение экспрессии микроРНК29 при одновременном увеличении TGF- β 1 при внутриматочных синехиях с разной степенью клинической тяжести. Учитывая полученные данные, в работе Jingxiong Li и соавт.[261] описан терапевтический эффект блокирования действия микроРНК-29b на крысиной модели внутриматочных синехий в регуляции синтеза коллагена и фиброзных изменений, достигнутый с помощью соединения, имитирующего микроРНК-29b. Авторы обнаружили, что фиброз эндометрия у крыс характеризуется повышенной экспрессией COL1A1 и α -актина, а также выраженным снижением экспрессии E-кадгерина, связанным с уменьшением уровня MIR-29b. Выраженная экспрессия MIR-29b до травмы предотвращает фиброз эндометрия за счет накопления коллагена и повышения эпителиально-мезенхимального соотношения. Исследования показали, что микроРНК-29b подавляет фиброз эндометрия через блокаду пути Sp1-TGF- β 1 / Smad-CTGF, что подтверждает использование agomir-29b в качестве эффективного терапевтического средства при внутриматочных синехиях.

В работе Xin Liu и соавт. [222] дифференцированный анализ экспрессии микроРНК и мРНК в эндометрии у женщин с тяжелой степенью внутриматочных синехий в сравнении с нормальным эндометрием выявил, что 26 микроРНК и 1180 мРНК значительно отличались по уровню экспрессии в обеих группах. Из них 16 микроРНК и 54 мРНК перекрывались с генами, предположительно являющимися мишенями регуляции микроРНК и предсказанными генами-мишенями. ПЦР в режиме реального времени выявила положительную регуляцию MIR-513A-5p и MIR-135a-p и деактивацию MIR-543 и их соответствующих

генов-мишеней, а также угнетение регуляции ADAM9 и лизил-оксидазы и повышение регуляции CDH2 (N-кадгерина) и COL16A1 (коллаген 16A1).

При некоторых фиброзных заболеваниях антифиброгенный эффект оказывает ретиноевая кислота (ПТРК). Это соединение представляет собой биологически активное производное витамина А, регулирующее клеточную дифференцировку, пролиферацию и апоптоз [88]. В работе Song и соавт. было обнаружено, что ПТРК блокирует TGF- β 1 сигнальный путь, предотвращая развитие фиброза легких на экспериментальной модели крыс [87]. Основываясь на этих данных, в работе Hai-Yan Hu и соавт. [107] оценён эффект ATRA при внутриматочных синехиях. Лечение ATRA уменьшило фиброз эндометрия и улучшило регенерацию эндометрия, что проявилось снижением экспрессии TGF- β 1, Smad4, COL1A1 и COL1A2 и мРНК TGF- β 1, Smad4, белков COL1.

В работе Liu и соавт. было выявлено, что в процессе формирования внутриматочных синехий задействованы белки семейства Adam: Adam-15 и Adam-17. Это семейство включает в себя трансмембранные и секретируемые дезинтегрины и металлопротеиназы из 750 аминокислот с функциями протеолитической обработки эктодоменов различных рецепторов поверхности клеток и сигнальных молекул, а также клеточной адгезии. Оказалось, что экспрессия их выше при тяжёлой степени внутриматочных синехий [72, 268].

Таким образом, внутриматочные синехии представляют собой значимую гинекологическую патологию, приводящую к нарушениям репродуктивной функции и обуславливающую высокий процент в структуре маточной формы женского бесплодия. Частота рецидивов после гистероскопического адгезиолизиса остаётся достаточно высокой, что требует поиска новых методов лечения и профилактики. Большое количество экспериментальных исследований о механизмах формирования и прогрессирования внутриматочных синехий доказывают необходимость

дальнейших исследований для более глубокого представления о клинических исходах и вариантах лечения. Новые данные о молекулярно-генетических механизмах развития данного заболевания сделают возможным определение профилактических мер, предупреждающих рецидив, который достигает в тяжелых случаях 62,5% и значительно ухудшает прогноз. Определение генотипического профиля позволит избрать прицельную терапию, основанную на блокировании генов-мишеней, что станет предпосылкой для определения женщин высокого риска развития данной нозологии. Изменение медицинской стратегии терапии медицинского аборта, послеродового эндометрита, основанной на уменьшении частоты внутриматочных вмешательств, так же как и изучение и внедрение новых методов, может являться предпосылкой для будущих исследований.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования

В соответствии с целью исследования и поставленными для её решения задачами, в гинекологическом отделении (заведующий – академик РАН Адамян Л.В.) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН Сухих Г.Т.) были обследованы и пролечены 312 пациенток репродуктивного возраста, обратившихся для хирургического лечения: 248 пациенток основной группы с диагнозом внутриматочные синехии и 64 пациентки группы контроля, без внутриматочной патологии. Пациентки основной группы были разделены на 3 группы согласно классификации внутриматочных синехий, предложенной Американским Обществом Фертильности в 1988г:

Показатель	Баллы		
	<1/3 1	1/3–2/3 2	>2/3 4
Степень вовлеченности полости матки			
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)			

I степень – 1-4 балла (вовлечено менее 1/3 объёма полости матки, тонкие синехии, дно матки и устья маточных труб доступны осмотру, свободны);

II степень – 5-8 баллов (вовлечено от 1/3 до 2/3 объёма полости матки, синехии без слипания стенок, дно матки и устья маточных труб частично закрыты);

III степень – 9-12 баллов (вовлечено более 2/3 объёма полости матки).

В качестве биоматериала для исследований использовали биоптаты тканей эндометрия при предварительном подписании пациенткой информированного согласия. Всем женщинам, при наличии показаний, проведены реконструктивно-пластические оперативные вмешательства с последующим гистологическим исследованием эндометрия.

2.2. Дизайн исследования

Для задачи №1. Изучить клиничко-anamнестические особенности женщин с внутриматочными синехиями и оценить возможные факторы риска их развития.

Ретроспективное исследование



Группы:

1- пациентки с внутриматочными синехиями.

Конечные точки:

- Оценить клиничко-anamнестические особенности женщин с внутриматочными синехиями; выявить возможные факторы риска их развития.

2. Для задачи №2. Выявить наиболее информативные молекулярно-генетические маркеры формирования внутриматочных синехий.

3. Для задачи №3. Оценить экспрессию рецепторов к эстрогену (ER) и прогестерону (PgR) в ядрах железистого эпителия и стромы эндометрия и внутриматочных синехий у женщин репродуктивного возраста.

Проспективное когортное исследование

Группы:

1-пациентки с 1 степенью тяжести.

2-пациентки со 2 степенью тяжести.

3-пациентки с 3 степенью тяжести.



2.3. Критерии включения и исключения

- для задачи № 1:

В исследование будут включены пациентки с внутриматочными синехиями, обратившиеся в гинекологическое отделение в период с 2011 по 2016 годы и данные архивного материала.

-для задач №2,3,4:

Критерии включения:

1. Женщины в возрасте от 18-45 лет
2. Наличие внутриматочных синехий, выявленных с использованием инструментальных методов обследования.
3. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Пациентки моложе 18 лет и пациентки старше 45 лет.
2. Прием гормональных препаратов (КОК, ГЗТ,ГКС) на момент обращения.
3. Наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии.
4. Наличие злокачественных новообразований
5. Острые воспалительные заболевания органов малого таза.

Все пациентки были полностью обследованы при поступлении с использованием клинико-лабораторных методов исследования для решения вопроса об объеме и доступе оперативного вмешательства.

Для транскриптомного анализа образцы подбирались с учётом данных морфологического исследования.

2.4. Методы исследования

Предварительное обследование пациенток проводилось в амбулаторных условиях ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ и/или по месту жительства по определенному протоколу. Применялись общеклинические и специальные методы обследования:

- общее и специальное гинекологическое обследование;
- клинический анализ крови;
- гемостазиограмма;
- биохимический анализ крови;
- общий анализ мочи;
- регистрация электрокардиограммы;
- флюорография;
- определение группы крови и резус-фактора;
- определение суммарных антител к бледной трепонеме в крови, HBs-антигена и антител к HCV; антител класса IgM, IgG к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ);
- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза;
- мазок на степень чистоты из влагалища;
- кольпоскопия и цитологическое исследование мазков с шейки матки;
- заключение терапевта о соматическом статусе пациентки, отсутствии противопоказаний к проведению оперативного вмешательства;
- рентгеновские снимки матки и труб (по показаниям);
- заключение других специалистов (по показаниям);
- гистероскопия;
- лапароскопия.
-

2.4.1.Общеклинические методы исследования

Сбор анамнеза у пациенток производился для изучения наследственности, перенесенных/сопутствующих соматических, инфекционных, аллергических заболеваний, имевших место оперативных вмешательств при экстрагенитальных заболеваниях. Особенное внимание уделялось характеристикам менструальной функции (возраст менархе, продолжительность и регулярность менструального цикла, характер менструации), половой функции (возраст начала половой жизни, количество браков), условий труда и быта, образа жизни. Детально оценивалась репродуктивная функция (количество беременностей и в каком браке, исходы беременностей: осложнения в течение беременности, родов и послеродовом периоде). Скрупулезной оценке подверглись сведения о наличии у женщин в анамнезе гинекологических, послеродовых, а также послеабортных заболеваний, инфекционных процессов, а также сведения о характере произведённых оперативных вмешательств на органах малого таза, о гистероскопической визуализации и результатах морфологического исследования, с предоставлением выписки об объёме оперативного вмешательства, клиническом течении послеоперационного периода.

При гинекологическом исследовании проводился осмотр наружных половых органов, оценка анатомических особенностей и степени развития; оценка состояния шейки матки при осмотре с помощью зеркал и кольпоскопии. Двуручное исследование органов малого таза позволило определить форму и размер матки, её положение, подвижность, консистенцию, болезненность при пальпации; наличие объёмных образований малого таза, степень выраженности спаечного процесса при его наличии.

2.4.2. Специальные методы исследования

Ультразвуковое исследование органов малого таза

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза выполняли на аппаратах «Aloka ProSound Alpha 10», «Toshiba Xario» (Япония) в отделении ультразвуковой и функциональной диагностики (заведующий отделением – д.м.н., проф. А.И.Гус) с использованием трансабдоминального и трансвагинального датчиков с частотами 5,0 МГц и 3,5 МГц. В ходе УЗ-исследования оценивались положение матки и её размеры, структура и толщина эндо- и миометрия, выявлялась сопутствующая патология (полипы эндометрия, аденомиоз, узлы миомы, внутриматочная перегородка, гиперпластические процессы, хронический эндометрит), определялись структура и размеры яичников с подсчётом количества антральных фолликулов, а также наличие объёмных образований в малом тазу. Особое внимание уделялось толщине и структуре эндометрия.

Частота проведения УЗ-мониторинга определялась степенью тяжести внутриматочных синехий. Первое УЗИ органов малого таза проводилось в предоперационном периоде с целью определения объема оперативного вмешательства, второе исследование- через 2 месяца после оперативного вмешательства для оценки проводимого лечения.

Аспирационная пайпель-биопсия эндометрия

Аспирационную пайпель-биопсию эндометрию проводили в предоперационном периоде с помощью кюретки Pipelle de Cornier («Laboratoire C.C.D.», Франция) в пролиферативную фазу менструального цикла.

Жидкостная гистероскопия

Гистероскопия является золотым стандартом диагностики внутриматочной патологии, в том числе внутриматочных синехий. Выполнение данной процедуры проводилось во всех случаях в условиях внутривенной анестезии/ эндотрахеальной анестезии по стандартной методике в отделении оперативной гинекологии НМИЦАГиП им. В.И. Кулакова с использованием жестких диагностических гистероскопов Hopkins II (Karl Storz GmbH & Co., Германия) с диаметром 5 мм. Средой для растяжения полости матки служил 5 % раствор глюкозы или стерильный изотонический раствор натрия хлорида. Подача раствора осуществлялась с помощью помпы Hamou Endomat (Karl Storz GmbH & Co., Германия). Для иссечения внутриматочных синехий использовалась петля гистерорезектоскопа или микроскопические ножницы с диаметром корпуса 9 мм. Последовательное рассечение синехий позволяло осуществить доступ к устьям маточных труб с формированием анатомической полости матки. Последующий этап включал в себя диагностическое выскабливание эндометрия с контрольной оценкой полости матки.

Лапароскопия

Лапароскопия проводилась в большинстве случаев с диагностической целью для оценки состояния органов малого таза и с лечебной целью при наличии сопутствующих гинекологических заболеваний, требующих оперативного вмешательства. После наложения пневмоперитонеума с давлением углекислого газа в 12 мм.рт.ст. иглой Вереша через параумбиликальный разрез передней брюшной стенки с помощью инсуфлятора Endoflator (Karl Storz GmbH & Co., Германия) вводился троакар диаметром 11 мм, в который устанавливался лапароскоп Hopkins II (0⁰). В положении Тренделенбурга (10-20⁰) вводились троакары 5 и 10 мм с винтовой нарезкой (Apple Medical Corp., США, ООО

АпексМед, Россия) и проводилась ревизия органов малого таза и брюшной полости. После окончания оперативного вмешательства брюшная полость промывалась изотоническим раствором натрия хлорида, осуществлялся контроль гемостаза. Все оперативные вмешательства проводились с использованием телевизионных систем Tricam SL «Karl Storz».

Гистологическое исследование

Гистологическое исследование проводилось в 1-ом патологоанатомическом отделении (руководитель отделения- д.м.н. А.И. Щеголев). Фиксация макропрепаратов проводилась в течение 24 часов в 10%-м нейтральном растворе формалина; после соответствующей обработки образцов по общепринятой методике, они заключались в парафин. Срезы толщиной 5мкм, подготовленные на роторных микротоммах, окрашивали гематоксилин-эозином. Готовые препараты исследовали в световом микроскопе NIKON ECLIPSE 50i при увеличении от х50 до х400 с использованием цифрового фотоаппарата марки OLIMPUS E 501.

Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимическое исследование проводилось в 1-ом патологоанатомическом отделении (руководитель отделения – д.м.н. А.И. Щеголев). Первым этапом проводилась фиксация материала в 10%-ном нейтральном формалине с использованием фосфатного буфера. На втором этапе проводилась обработка в аппарате Shandon и заливка образцов в парафин. Время фиксации, проводки и заливки во всех случаях не превышало 48 часов. Далее проводили окрашивание гематоксилином и эозином. Парафиновые срезы толщиной 4-5 микрон фиксировали на предметных стеклах и инкубировали в термостате при температуре 37⁰С в

течение 12 часов. Обработка срезов проводилась в автомате окраски гистологических препаратов, затем их заключали под покровное стекло.

Для проведения иммуногистохимического исследования срезы толщиной равной 4 мкм наносили на высокоадгезивные стекла и проводилась их сушка при температуре 37⁰ С в течение 18 часов. Регидратация срезов проводилась в батарее спиртов 70, 80, 95 после снятия парафина; время инкубации в каждом из растворов не превышало 2-х минут. Для восстановления антигенной активности использовался PT Link («Dako») и буфер EnVision pH 9,0; температура составила 97⁰С, время – 20 минут. После стёкла помещались во влажные камеры, чтобы предупредить высыхание срезов. Для блокирования эндогенной пероксидазы проводилась инкубация в 3% р-ре перекиси водорода в течение 15 минут. Реакция с первичными антителами проводилась при комнатной температуре в течение получаса. В работе использовались моноклональные антитела к ER (clone 1D5, RTU, Dako, Denmark) и PgR (clone PgR636, RTU, Dako, Denmark). Визуализация мест связывания антител с антигенами проводилась на основании реакции окисления субстрата 3,3-диаминобензидина (ДАБ) в присутствии перекиси водорода пероксидазой хрена с образованием водонерастворимого продукта коричневого цвета системы «EnVision» («Dako Cytomation»). Для правильной постановки иммуногистохимических реакций ставились как положительные, так и отрицательные контроли. Положительные контроли для антител были выбраны по спецификациям фирмы производителя. Отрицательные контроли – образцы исследуемых срезов, прошедшие стандартную процедуру ИГХ-реакции, но без использования первичных антител. Последний этап заключался в контрастировании срезов гематоксилином и эозином с заключением в среду «Shandon mount TM» (USA). При оценке результатов иммуногистохимических реакций учитывали ядерное окрашивание клеток и использовали полуколичественный метод H-Score по формуле $S=1a+2b+3c$, где a- % слабо окрашенных ядер, b- % умеренно

окрашенных ядер, с- % сильно окрашенных ядер. При этом интенсивность коричневой окраски от бледно-окрашенных ядер до интенсивно окрашенных ядер оценивалась по рекомендации McClelland.

Молекулярно-генетическое исследование

Исследование профиля экспрессии генов в эндометрии пациенток проводилось в лаборатории молекулярно-генетических методов ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующий – д.б.н. Трофимов Д.Ю.).

Биоптат эндометрия, во избежание деградации РНК, помещали в пробирки с гуанидинтиоционатом с последующим осаждением изопропанолом нуклеиновых кислот с использованием соосадителя и отмывками ацетоном и этанолом. При большом количестве материала в образцах применяли метод фенол-хлороформной экстракции. Реакцию обратной транскрипции проводили в течение 30 минут при температуре 40⁰ С в объёме 40 мкл с инактивацией обратной транскриптазы при 95⁰ С в течение 5 минут.

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).

Биоинформатический анализ результатов исследования

С целью определения пересекающихся функций генов и выявления биологических процессов (pathways), связанных с ними, был проведен биоинформатический анализ с использованием сервиса Gene Ontology. Данный сервис поддерживает актуальный перечень генов, их ключевых продуктов и свойств, а также составляет стандартизированное описание биологических функций и процессов с перечислением задействованных компонентов, благодаря чему возможно выявлять общие процессы, в которых задействованы интересующие гены и их группы. Идентификация путей пересечения генов проводилась по Киотской энциклопедии генов и геномов на основании анализа обогащения, который позволяет получить комплексную информацию об экспрессии генов. Тест Фишера, χ^2 – тест и пороговые значения были определены значением p и методом Бенджамини – Хохберга. Различия между величинами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Статистический анализ результатов исследования

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ SPSS Statistics v. 21, Statistics v. 10, электронных таблиц MS Excel (США) с соблюдением рекомендаций для медицинских и биологических исследований. Для качественных данных рассчитывалась частота (%). Для сравнения качественных показателей и установления значимых различий между ними в двух и более группах использовали тест χ^2 с построением таблиц сопряженности. Все количественные данные были обработаны методом вариационной статистики. Для каждого из них были определены: среднеквадратическое отклонение, среднее значение, ошибка среднего, медиана. Для всех исследуемых групп был определён

вариант распределения количественных данных при помощи критерия Колмогорова-Смирнова или Шапиро-Уилка. Если распределение данных было нормальным, определяли среднее значение со стандартным отклонением. Если количественные данные не подчинялись нормальному распределению, то для их описания использовались процентиля и медиана. Различия между группами оценивались методами непараметрической статистики: тест Манна-Уитни при сравнении данных в 2-х группах или тест Краскела-Уоллиса при сравнения данных в 3-х группах и более. Связь между изучаемыми показателями оценивалась по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона или Спирмена. Выявление пороговых значений исследуемых маркеров проводилось с помощью ROC-анализа. Для каждого порогового значения оценивались относительный шанс и относительный риск события с доверительным интервалом 95%. Исследование влияний 1-й или нескольких независимых переменных на 1 зависимую переменную проводилось с использованием метода бинарной логистической регрессии. С целью уменьшения информационной ошибки для всех пациентов использовались одни и те же методы диагностики.

Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК

В соответствии с целью исследования и поставленными для её решения задачами, нами проведён сравнительный анализ комплексного обследования и лечения 248 женщин с внутриматочными синехиями (по данным гистероскопии и патоморфологического исследования), обратившихся в ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова за период с 2013 по 2016 гг.

На основании результатов балльной оценки клиничко-анамнестических и инструментальных данных, результатов гистероскопии о степени вовлеченности полости матки в спаечный процесс, пациентки были разделены на 3 группы по степени тяжести внутриматочных синехий согласно классификации Американского общества фертильности (1988):

I степень – 1-4 балла (вовлечено менее 1/3 объёма полости матки, тонкие синехии, дно матки и устья маточных труб доступны осмотру, свободны) – 1 группа (n=165);

II степень – 5-8 баллов (вовлечено от 1/3 до 2/3 объёма полости матки, синехии без слипания стенок, дно матки и устья маточных труб частично закрыты) – 2 группа (n=40);

III степень – 9-12 баллов (вовлечено более 2/3 объёма полости матки) – 3 группа (n=43).

Возраст пациенток, включенных в исследование, был определен в день поступления в предоперационном периоде.

Таблица 1 - Возрастная характеристика пациенток, включенных в исследование

Показатель	Основная группа («внутриматочные синехии») (n=248)		
	Группа 1 I степень (n=165)	Группа 2 II степень (n=40)	Группа 3 III степень (n=43)
Минимум	21,0	23,0	22,0
Максимум	47,0	43,0	43,0
Медиана	35,0	34,0	32,0
Среднее арифметическое	34,9	34,2	32,2
P ₂₅ процентиль	31,0	31,5	29,0
P ₇₅ процентиль	38,0	38,0	36,0
P	0,4	0,84	0,84

Возраст пациенток в исследуемых группах подчинялся закону нормального распределения, что было обнаружено на основании критерия Колмогорова-Смирнова. По t-критерию Стьюдента статистически значимых различий по возрасту в исследуемых нами группах не выявлено. Распределение обследованных пациенток по возрасту, представленное в таблице 3, свидетельствует о преобладании женщин репродуктивного периода.

У всех обследованных женщин выявлен женский тип телосложения и правильное развитие вторичных половых признаков. Анализ массоростовых соотношений отклонений от популяционных норм не выявил: в 1-й группе 165,5 ±5,9см и 65,1±12,6кг; во 2-й группе 166,7±5,8см и 63,5±9,6кг; в 3-ей группе 166,0±4,0см и 64,1±9,2кг (p>0,05).

Данные о параметрах телосложения пациенток в исследуемых группах представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Росто-весовые параметры обследованных женщин

	Показатель	Основная группа («внутриматочные синехии») (n=248)		
		Группа 1 I степень (n=165)	Группа 2 II степень (n=40)	Группа 3 III степень (n=43)
Рост (см)	Минимум	146	152	156
	Максимум	180	177	177
	Медиана	165	167	165
	Среднее арифметическое	165,5	166,7	166,0
	P	0,46	0,11	0,11
Вес (кг)	Минимум	42	47	46
	Максимум	115	86	95
	Медиана	63	60,5	63
	Среднее арифметическое	65,1	63,5	64,1
	P	0,03	0,20	0,20

Изучение наследственного анамнеза не выявило статистически значимых различий в исследуемых нами группах ($p > 0,05$). Частота аллергических реакций в анамнезе у пациенток 1-й группы составила 24,2%, 2-й группы – 27,5%, 3-ей группы – 27,9%, что не было статистически значимо (таблица 4).

Таблица 3 - Наследственный анамнез обследованных женщин

Наследственность	Группа 1	Группа 2	Группа 3	P
Новообразования половых органов	12 (7,3%)	4 (10,0%)	5 (11,6%)	$>0,7105$
Гиперпластические процессы молочных желез	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	$>1,0000$
Опухоли экстрагенитальной локализации	17 (10,3%)	5 (12,5%)	6 (14,0%)	$>0,6471$
Эндокринопатии	10 (15,6%)	5 (12,5%)	5 (11,6%)	$>0,6527$

Таблица 4 - Аллергоанамнез обследованных женщин

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Р
Отягощен	40 (24,2%)	10 (27,5%)	12 (27,9%)	> 0,3794
Не отягощен	125 (75,8%)	72,5% (30)	31 (72,1%)	

При изучении анамнеза пациенток исследуемых групп выявлены различные хронические экстрагенитальные заболевания, представленные в таблице 5.

Обращает внимание высокая частота перенесённых детских инфекционных заболеваний во всех группах, с преобладанием ветряной оспы: у 109 пациенток 1-й группы (66,1%), 26 пациенток 2-й группы (65%), 33 пациенток 3-ей группы (76,7%) ($p > 0,05$).

Структура сердечно-сосудистых заболеваний была представлена вегето-сосудистой дистонией, пролапсом митрального клапана, артериальной гипертензией. Наиболее частыми сопутствующими экстрагенитальными заболеваниями явились болезни желудочно-кишечного тракта: у 50 пациенток 1-й группы (30,3%), 8 пациенток 2-й группы (20%), 6 пациенток 3-ей группы (14%), из которых были выявлены язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, хронический панкреатит.

Таблица 5 - Структура экстрагенитальной патологии у пациенток исследуемых групп

Соматические заболевания	Группа 1 (n=165)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=43)	χ^2 I и II	χ^2 I и III	χ^2 II и III
Детские инфекции	122 (73,9%)	33 (82,5%)	38 (88,4%)	0,2580	0,0454*	0,4472
ОРВИ	86 (52,1%)	24 (60%)	21 (48,8%)	0,3700	0,7012	0,3078
Сердечно-сосудистой системы	19 (11,5%)	1 (2,5%)	5 (11,6%)	0,0847	0,9836	0,1086
Желудочно-кишечного тракта	50 (30,3%)	8 (20%)	6 (14,0%)	0,1943	0,0313*	0,4623
Органов зрения	19 (11,5%)	6 (15,0%)	7 (16,3%)	0,5457	0,4002	0,8727
Печени и желчевыводящих путей	21 (12,7%)	1 (2,5%)	5 (11,6%)	0,0608	0,8461	0,1086
Почек и мочевыводящих путей	32 (19,4%)	12 (30%)	6 (14,0%)	0,1427	0,4109	0,0763
Обменно-эндокринные	38 (23%)	7 (17,5%)	6 (14,0%)	0,4484	0,1943	0,6569

*-значение $\chi^2 < 0,05$

На момент поступления в стационар все перечисленные соматические заболевания были в стадии ремиссии и не являлись противопоказанием к оперативному лечению.

Данные о перенесенных гинекологических заболеваниях у пациенток трёх групп представлены в таблице 6.

В структуре перенесенных гинекологических заболеваний в группах сравнения преобладали миома матки – у 42 пациенток (25,5%) 1-й группы, у 8 пациенток (20%) 2-й группы, 6 пациенток (14%) 3-ей группы, и хронический эндометрит, который выявлен у 35 женщин (21,2%) 1-й группы, 10 женщин (25%) 2-й группы, 12 женщин (27,9%) 3-ей группы.

Таблица 6 - Структура перенесенных гинекологических заболеваний

Гинекологические заболевания	Группа 1 (n=165)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=43)	P
Хронический сальпингоофорит	11 (6,7%)	3 (7,5%)	4 (9,3%)	>0,5518
Миома матки	42 (25,5%)	8 (20%)	6 (14,0%)	>0,1109
Наружный генитальный эндометриоз	10 (6,1%)	2 (5%)	3 (7%)	>0,7045
Эндометриоидные кисты	5 (3,0%)	2 (5%)	0 (0,0 %)	>0,2479
Полип эндометрия	12 (7,3%)	1 (2,5%)	0 (0,0 %)	>0,0685
Фолликулярная киста	7 (4,2%)	2 (5%)	2 (4,7 %)	>0,8338
Хронический эндометрит	35 (21,2%)	10 (25%)	12 (27,9%)	>0,3498
Гиперплазия эндометрия	2 (1,2%)	1 (2,5%)	0 (0,0 %)	>0,4682
Рубцовая деформация шейки матки	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (2,3%)	>0,3034
Аденомиоз	7 (10,3%)	4 (10%)	6 (14%)	>0,4966

Данные о перенесенных оперативных вмешательствах представлены в таблице 7.

Анализ перенесенных оперативных вмешательств выявил, что наиболее часто пациентки подвергались как диагностическому выскабливанию слизистой полости матки (ДВ), так и гистероскопии (ГС) с ДВ: в 1-й группе – 40 (24,2%) ДВ, 39 (23,6%) ГС ДВ, во 2-й группе – 15 (37,5%) ДВ, 10 (25%) ГС ДВ, в 3-ей группе – 19 (44,2%) ДВ, 8 (18,6%) ГС ДВ ($p < 0,05$). Следует отметить наличие оперативных вмешательств по поводу внутриматочных синехий в анамнезе у 13 (30,2%) пациенток 3-ей группы, 4 (10,0%) пациенток 2-й группы, 8 (4,8%) пациенток 1-й группы ($p < 0,05$).

Таблица 7 - Структура перенесенных оперативных вмешательств

Оперативные вмешательства	Группа 1 (n=165)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=43)	χ^2 I и II	χ^2 I и III	χ^2 II и III
Аппендэктомия.	18 (10,9%)	6 (15,0%)	4 (9,3%)	0,4703	0,7603	0,4256
Диагностическое выскабливание слизистой полости матки.	39 (23,6%)	15 (37,5%)	19 (44,2%)	0,0741	0,0074*	0,5360
Гистероскопия, диагностическое выскабливание слизистой полости матки.	40 (24,2%)	10 (25%)	8 (18,6%)	0,9203	0,4345	0,4799
Гистерорезектоскопия, миомэктомия.	5 (3,0%)	1 (2,5%)	1 (2,3%)	0,8583	0,8058	0,9587
Гистерорезектоскопия, рассечение синехий.	8 (4,8%)	4 (10,0%)	13 (30,2%)	0,2131	0,00001 *	0,0225*
Лапароскопия, миомэктомия.	10 (6,1%)	1 (2,5%)	0 (0,0%)	0,3700	0,0980	0,2969
Лапаротомия, миомэктомия.	9 (5,5%)	1 (2,5%)	2 (4,7%)	0,4364	0,8339	0,5998
Лапароскопия, иссечение очагов эндометриоза.	11 (6,7%)	0	4 (9,3%)	0,0932	0,5518	0,0480*
Лапароскопия, резекция яичника.	14 (8,5%)	3 (7,5%)	6 (14,0%)	0,8394	0,2786	0,3447
Лапаротомия, резекция яичника.	5 (3,0%)	0	0	0,2650	0,2479	0,3403
Лапароскопия, адгезиолизис.	13 (7,9%)	1 (2,5%)	5 (11,6%)	0,2263	0,4361	0,1086
Кесарево сечение.	14 (8,5%)	1 (2,5%)	4 (9,3%)	0,1922	0,8652	0,1931
Лапароскопия, тубэктомия.	12 (7,3%)	0	4 (9,3%)	0,0788	0,6564	0,0480*
Лапаротомия, тубэктомия.	5 (3%)	2 (5,0%)	0	0,5383	0,2479	0,1377

*-значение $\chi^2 < 0,05$

Кроме того, нами проведен анализ количества диагностических выскабливаний в анамнезе у пациенток исследуемых групп, представленный в таблице 8.

Так, в 3-ей группе два ДВ в анамнезе выявлено почти у каждой третьей пациентки (30,2%), тогда как одно ДВ преобладало в процентном соотношении в 1-й и 2-й группах, составляя 45% и 33,3% соответственно.

Таблица 8 - Количественная характеристика диагностических выскабливаний полости матки у пациенток обследуемых групп

Количество оперативных вмешательств	Группа 1 (n=165)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=43)
Одно ДВ	55 (33,3%)	18 (45%)	11 (25,6%)
Два ДВ	17 (10,3%)	6 (15%)	13 (30,2%)
Три ДВ	7 (4,2%)	0 (0%)	3 (7%)
Четыре и более ДВ	9 (5,5%)	3 (7,5%)	5 (11,6%)

Детальная оценка причин, которые могли привести к формированию спаек в полости матки на основании данных анамнеза, представлена в таблице 9.

На основании анализа данных анамнеза выявлено преобладание оперативных вмешательств и воспалительных процессов в полости матки во всех группах, а также наличие вмешательства в анамнезе на «гравидарной матке» у 41 (24,9%) пациентки 1-й группы, у 15 (37,5%) пациенток 2-й группы, у 17 (38,6%) пациенток 3-ей группы. Наличие пациенток с невыясненной причиной формирования внутриматочных синехий по данным анамнеза не исключает наличия перенесенного воспалительного процесса, учитывая отсутствие достоверных статистических различий по этим показателям.

Таблица 9 - Структура возможных этиологических факторов риска у обследуемых пациенток по данным анамнеза

Этиологические факторы риска	Группа 1 (n=165)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=43)
Послеродовое кровотечение	14 (8,5%)	7 (17,5%)	11 (25,6%)
Самопроизвольный выкидыш	12 (7,3%)*	2 (5,0%)*	2 (4,7%)
Неразвивающаяся беременность	15 (9,1%)	6 (15,0%)*	4 (9,3%)
Операция на матке	59 (35,8%)*	14 (35,0%)*	15 (34,9%)*
Эндометрит	62 (37,6%)	9 (22,5%)	14 (32,6%)
Причина не выявлена	64 (39%)	11 (27,5%)	11 (25,6%)

*-значение $p < 0,05$

Сравнительная оценка менструальной функции в 3-х группах, представлена в таблицах 10-11.

В обследуемых группах по возрасту менархе, длительности менструации и менструального цикла не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$). До дебюта развития и формирования внутриматочных синехий изменений характера менструальной функции не выявлено. Однако, обращает на себя внимание достоверно большее число пациенток, отмечающих жалобы на скудные менструации: у 41 (24,8%) пациентки 1-й группы, 16 (40%) пациенток 2-й группы, 25 (58,1%) пациенток 3-ей группы. Отсутствие менструаций отмечали 2 пациентки (5%) 2-й группы, 6 (14%) пациенток 3-й группы. Кроме того, у пациенток 3-й 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%) ($p > 0,1104$).

Таблица 10 - Сравнение менструальной функции обследуемых пациенток

Данные анамнеза	Группа 1	Группа 2	Группа 3	P
Возраст менархе (лет)	13,3±1,6	13,1±1,3	13,1±1,3	>0,5016
Длительность менструальных кровоточений (дней)	5,0±1,4	5,0±1,5	5,0±4,1	>0,0971
Длительность менструального цикла (дней)	28,1±2,0	30,2±5,5	30,2±5,5	>0,8616
Возраст начала половой жизни (лет)	19,1±3,1	19,3±3,6	19,3±3,6	>0,7773

Таблица 11 - Сравнение характера менструальной функции обследуемых пациенток

Признак	Группа 1 (n=165)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=43)	χ^2 I и II	χ^2 I и III	χ^2 II и III
Скудные	41 (24,8%)	16 (40%)	25 (58,1%)	0,0110	0,0083	0,9816
Обильные	4 (2,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,0172	0,0482	0,3319
Болезненные	7 (10,9%)	22 (13,3%)	6 (15%)	0,7830	0,1125	0,1104
Нет менструаций	0 (0%)	2 (5%)	11 (25,6%)	0,5383	0,0044	0,1673

Анализ субъективных жалоб, по поводу которых пациентки обращались в стационар, представлен в таблице 12.

Наиболее частой жалобой явилась жалоба на отсутствие беременности: у 75 (45,5%), 19 (47,5%), 18 (41,9%) пациенток в 1,2,3 группах соответственно ($p>0,05$). Вторыми по распространённости были жалобы на болевой синдром – у 39 (23,6%) пациенток 1-й группы, у 13 (30,2%) пациенток 3-й группы ($p>0,05$) и жалобы на невынашивание беременности – у 5 (22,9%) пациенток 2-й группы ($p=0,0166$).

Таблица 12 - Субъективные жалобы пациенток обследуемых групп

Жалобы	Группа 1 (n=165)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=43)	χ^2 I и II	χ^2 I и III	χ^2 II и III
Отсутствие беременности	75 (45,5%)	19 (47,5%)	18 (41,9%)	0,8158	0,6729	0,6055
Невынашивание беременности	31 (18,8%)	5 (22,9%)	2 (4,7%)	0,5951	0,0238	0,0166
Боли внизу живота	39 (23,6%)	5 (12,5%)	13 (30,2%)	0,1238	0,3736	0,0501
Диспареуния	1 (0,6%)	0 (0,0%)	1 (2,3%)	0,6216	0,3034	0,3319

При изучении репродуктивной функции выявлено преобладание частоты вторичного бесплодия во всех группах над первичным (Таблица 13). Первичное бесплодие в 1-й группе выявлено у 19 (11,5%) женщин, во 2-й группе – у 5 (12,5%) женщин, в 3-й группе – у 2 (4,7%) ($p < 0,05$). Вторичное бесплодие в 1-й группе было у 54 (32,7%) пациенток, во 2-й группе – у 15 (37,5%), в 3-й группе – у 23 (53,5%) пациенток.

Таблица 13 - Распределение пациенток обследуемых групп по типу бесплодия

Пациентки	Первичное бесплодие	Вторичное бесплодие	χ^2
Группа 1 (n=165)	19 (11,5%)	54 (32,7%)	$>0,2379$
Группа 2 (n=40)	5 (12,5%)	15 (37,5%)	$>0,5165$
Группа 3 (n=43)	2 (4,7%)	23 (53,5%)	0,0220*



Рисунок 1. Распределение пациенток по типу бесплодия

Результаты оценки акушерского анамнеза обследованных нами женщин представлены в таблице 14.

Общее число искусственных прерываний беременности в анамнезе на одну пациентку в 1-й группе $1,8 \pm 1,1$, во 2-й группе $1,7 \pm 1,0$, в 3-ей группе $1,7 \pm 1,0$ ($p > 0,05$). Количество самопроизвольных выкидышей в расчете на одну пациентку по группам $2,1 \pm 1,4$; $2,3 \pm 1,9$; $2,3 \pm 1,9$ соответственно ($p > 0,05$). Пересчёт неразвивающихся беременностей на 1 пациентку в 1-й группе $1,8 \pm 1,1$; во 2-й группе $2,9 \pm 2,8$; в 3-ей группе $2,9 \pm 2,8$

($p > 0,05$). Число попыток ЭКО в расчете на одну пациентку составило: $1,7 \pm 1,1$; $4,4 \pm 4,9$; $4,4 \pm 4,9$ ($p > 0,05$).

Таблица 14 - Акушерский анамнез пациенток, включенных в исследование.

Исходы беременностей	Группа 1 (n=165)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=43)	χ^2
Своевременные роды	138 (83,6%)	36 (90,0%)	41 (95,3%)	<0,0004
Неразвивающаяся беременность	36 (21,8%)	7 (17,5%)	4 (9,3%)	>0,3730
Самопроизвольный выкидыш	78 (47,3%)	20 (50,0%)	19 (44,2%)	>0,1778
Эктопические беременности	13 (7,9%)	2 (5,0%)	1 (2,3%)	>0,7857
Прерывание беременности на ранних сроках	63 (38,2%)	19 (47,5%)	10 (23,3%)	>0,3351

Таким образом, в результате изучения анамнеза обследуемых пациенток выявлено преобладание оперативных вмешательств в полости матки, наиболее частыми из которых были диагностическое выскабливание, – у пациенток с тяжелой степенью и диагностическое выскабливание с гистероскопическим контролем у пациенток с легкой степенью тяжести внутриматочных синехий. Кроме того, у пациенток с тяжелой степенью выявлено большее количество перенесённых диагностических выскабливаний в анамнезе (2 и более) – в 30,2% случаев, по сравнению с пациентками с умеренной и средней степенями тяжести. Изучение структуры оперативных вмешательств выявило существенную долю вмешательств на «гравидарной матке» – у 41 (24,9%) пациентки 1-й группы, у 15 (37,5%) пациенток 2-й группы, у 17 (38,6%) пациенток 3-й группы, что подтверждается акушерским анамнезом обследованных пациенток.

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК

Данная глава посвящена оценке результатов комплексного обследования и оперативного лечения 248 пациенток на основании структурного анализа данных предоперационной подготовки, оперативного вмешательства, данных инструментальных методов исследования, особенностей послеоперационного периода, отдалённых результатов комплексного лечения, а также результатов восстановления и реализации репродуктивной функции.

4.1. Гинекологический статус

Осмотр в зеркалах и расширенная кольпоскопия в предоперационном периоде позволили обнаружить эктопию шейки матки у 50 (30,3%) пациенток 1-й группы, 11 (27,5%) пациенток 2-й группы, 10 (23,3%) пациенток 3-ей группы. Осмотр влагалища не выявил патологию у обследованных пациенток. Микроскопическое исследование влагалищного отделяемого выявило соответствие I-II степеням чистоты во всех группах. Цитологическое исследование с поверхности шейки матки и цервикального канала выявило наличие типичных клеток цилиндрического и многослойного плоского эпителия.

При двуручном влагалищно-абдоминальном исследовании у 150 (90,9%) пациенток 1-й группы, 47 (92,5%) пациенток 2-й группы, 41 (95,3%) пациентки 3-ей группы матка находилась в положении *anteflexio*, у 15 (9%), 3 (7,5%), 2 (4,6%) - в положении *retroflexio*. Размеры матки, подвижность, форма у пациенток всех исследуемых групп не отличались ($p > 0,05$). Объемных образований в малом тазу и в области придатков матки по данным двуручного исследования выявлено не было. В некоторых случаях пальпация придатков была затруднена ввиду наличия спаечного процесса.

4.2. Лабораторные показатели

Отклонений в результатах общего анализа крови, гемостазиограммы, биохимического анализа крови, общего анализа мочи в группах обследованных пациенток не выявлено. Нами проведен статистический анализ по результатам определения группы крови и резус-фактора в обследуемых группах, представленный в таблице 15.

Таблица 15 - Распределение пациенток по группе крови и резус-фактору в исследуемых группах

Группа крови и резус-фактор	Группа 1	Группа 2	Группа 3	P
O (I), Rh (+)	16 (9,7%)	2 (5,0%)	4 (9,3%)	<0,1546
O (I), Rh (-)	7 (4,2%)	2 (5,0%)	2 (4,7%)	<0,3361
A (II), Rh (+)	37 (22,4%)	13 (32,5%)	13 (30,2%)	<0,4003
A (II), Rh (-)	13 (7,9%)	2 (5,0%)	5 (11,6%)	<0,9428
B (III), Rh (+)	40 (24,2%)	10 (25,0%)	7 (16,3%)	<0,9018
B (III), Rh (-)	5 (3,0%)	3 (7,5%)	2 (4,7%)	<0,4738
AB (IV), Rh (+)	15 (9,1%)	2 (5,0%)	1 (2,3%)	<0,8010
AB (IV), Rh (-)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	<0,8684

4.3. Результаты ультразвукового исследования

Ультразвуковое исследование проводилось всем пациенткам амбулаторно в медицинском учреждении по месту жительства или в отделении Ультразвуковой диагностики Центра.

Эхографическое исследование является наиболее рутинным первоочередным неинвазивным методом диагностики внутриматочных синехий. При проведении ультразвукового исследования диагноз внутриматочные синехии был установлен у 60 (36,4%) пациенток 1-й группы, у 15 (38,5%) пациенток 2-й группы, у 25 (58,1%) пациенток 3-ей группы. В дополнение к основному диагнозу при ультразвуковом исследовании обнаружена сопутствующая гинекологическая патология: аденомиоз у 36 (21,8%) пациенток 1-й группы, у 8 (20,0%) пациенток 2-й

группы, у 11 (25,6%) пациенток 3-ей группы; хронический эндометрит у 39 (23,6%) пациенток 1-й группы, у 12 (30,0%) пациенток 2-й группы, у 15 (34,9%) пациенток 3-ей группы; полип эндометрия у 7 (4,2%) пациенток 1-й группы, у 2 (5,0%) пациенток 2-й группы, у 1 (2,3%) пациентки 3-ей группы; киста яичника у 21 (12,7%) пациентки 1-й группы, у 7 (17,5%) пациенток 2-й группы, у 6 (14,0%) пациенток 3-ей группы; миома матки у 49 (29,7%) пациенток 1-й группы, у 11 (27,5%) пациенток 2-й группы, у 7 (16,3%) пациенток 3-ей группы; внутриматочная перегородка у 1 (0,6%) пациентки 1-й группы, у 1 (2,5%) пациентки 2-й группы, у 1 (2,3%) пациентки 3-й группы; хронический сальпингоофорит у 7 (4,2%) пациенток 1-й группы, у 0 (0%) пациенток 2-й группы, у 2 (4,7%) пациенток 3-ей группы. Распределение гинекологической патологии по обследуемым группам представлено на рисунке 2 и в таблице 16.

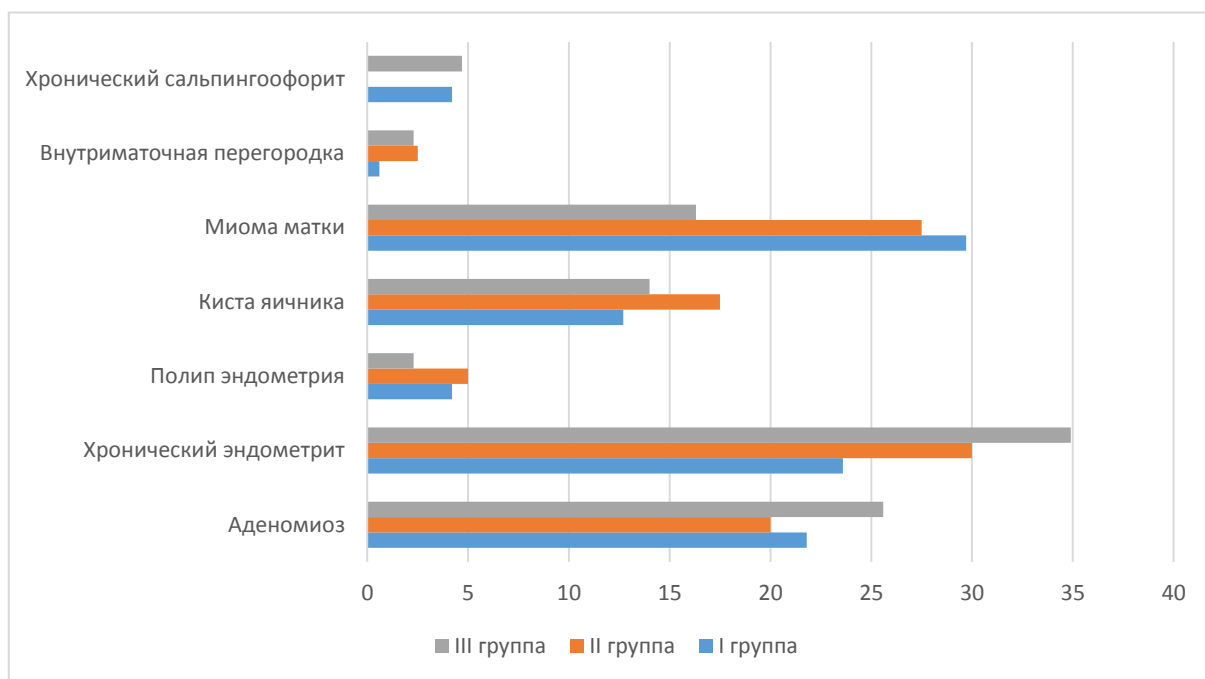


Рисунок 2. Сопутствующая гинекологическая патология, выявленная при УЗ-исследовании органов малого таза

Таблица 16 - Сопутствующая гинекологическая патология в группах сравнения при УЗ-исследовании

	Группа 1 (n=165)		Группа 2 (n=40)		Группа 3 (n=43)		р- уровень, χ ² -тест
	N	%	n	%	n	%	
Аденомиоз	36	21,8	8	20,0	11	25,6	>0,8016
Хронический эндометрит	39	23,6	12	30,0	15	34,9	>0,4036
Полип эндометрия	7	4,2	2	5,0	1	2,3	>0,5142
Киста яичника	21	12,7	7	17,5	6	14,0	>0,6569
Миома матки	49	29,7	11	27,5	7	16,3	>0,2152
Внутриматочная перегородка	1	0,6	1	2,5	1	2,3	>0,2742
Хронический сальпингоофорит	7	4,2	0	0	2	4,7	>0,1850

4.4. Результаты гистеросальпингографии

Гистеросальпингография ввиду известных ограничений метода была проведена 23 из 248 включенных в исследование пациенткам. Из них у 19 пациенток выявлена I степень, у 3 пациенток II степень, у 1 пациентки III степень внутриматочных синехий.

Таблица 17 - Патология, выявленная в группах сравнения при гистеросальпингографии

Диагноз при ГСГ	Количество пациенток (n, %)
Эндометриоз шейки матки	1 (4,3)
Затрудненная проходимость правой маточной трубы	9 (39,1)
Затрудненная проходимость левой маточной трубы	7 (30,4)
Перитубарные спайки	6 (26,0)

4.5. Результаты хирургического лечения

Хирургическое лечение внутриматочных синехий с использованием гистероскопии позволяет восстановить анатомическую форму полости матки под визуальным контролем.

Пациентки в предоперационном периоде подписали письменное информированное согласие на проведение хирургического лечения. Предварительно им были разъяснены возможные осложнения и вероятность рецидива.

Предоперационная подготовка включала в себя подготовку кишечника, премедикацию по назначению анестезиолога, назначение седативных средств накануне операции. В большинстве случаев применялась внутривенная анестезия, в некоторых случаях проводилось общее обезболивание (эндотрахеальный наркоз) по показаниям.

Гистероскопия была проведена всем 248 пациенткам с последующим рассечением внутриматочных синехий и гистологическим исследованием биоптатов эндометрия. Гистероскопия в качестве золотого стандарта диагностики позволила определить расположение внутриматочных синехий, их структуру, оценить состояние слизистой полости матки.

Таблица 18 - Расположение внутриматочных синехий, интраоперационная визуализация

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	P, χ^2 - тест
Дно матки	34 (20,6%)	19 (47,5%)	33 (76,7%)	0,0001
Левое устье	13 (7,9%)	12 (30,0%)	32 (74,4%)	0,0208
Правое устье	17 (10,3%)	19 (47,5%)	29 (67,4%)	0,0076
Цервикальный канал	69 (41,8%)	8 (20,0%)	20 (46,5%)	0,0225
Задняя стенка	36 (21,8%)	10 (25,0%)	22 (51,2%)	0,0013
Правая стенка	40 (24,2%)	26 (65,0%)	32 (74,4%)	0,0004
Левая стенка	21 (12,7%)	13 (32,5%)	30 (69,8%)	0,0027

Гистероскопический адгезиолизис выполнялся по направлению от внутреннего зева к области дна матки с предварительным рассечением тонких, пленочных синехий в центральной части, которые легко разрушались касанием тубуса гистероскопа и рассечением толстых, грубых синехий, расположенных в области трубных углов и в дне матки. Для этого нами использовались 2 варианта лечения: с использованием механической энергии и с использованием электрической энергии.

Интраоперационно, у 148 (59,6%) женщин выявлена гинекологическая патология, по поводу которой было проведено хирургическое лечение. Данные о структуре сопутствующей гинекологической патологии, выявленной интраоперационно, представлены в таблице 19.

Таблица 19 - Сопутствующая гинекологическая патология, выявленная интраоперационно

	Группа I (n=165)		Группа II (n=40)		Группа III (n=43)		p-уровень, χ^2 -тест
	N	%	N	%	N	%	
Аденомиоз	14	8,5	1	2,5	1	2,3	>0,3041
Миома матки	33	20,0	6	15,0	3	7,0	>0,2401
Эндометриозидные кисты	6	3,6	1	2,5	0	0,0	>0,2969
Ретроцервикальный эндометриоз	5	3,0	0	0,0	1	2,3	>0,6569
Спаечный процесс в малом тазу	39	23,6	4	10,0	4	9,3	>0,0387
Эндометриоз крестцово-маточных связок	11	6,7	2	5,0	3	7,0	>0,7053
Внутриматочная перегородка	10	6,1	3	7,5	1	2,3	>0,2714
Полип эндометрия	14	8,5	0	0	0	0	>0,5605
Хронический эндометрит	33	20	10	25	8	18,6	<0,0064

Таким образом, аденомиоз выявлен у 14 (8,5%) пациенток 1-й группы, у 1 (2,5%) пациентки 2-й группы, у 1 (2,3%) пациентки 3-й группы. Коагуляция и иссечение очагов эндометриоза крестцово-маточных

связок произведена у 11 (6,7%) пациенток 1-й группы, 2 (5,0%) пациенток 2-й группы, 3 (7,0) пациенток 3-ей группы. Иссечению очагов ретроцервикального эндометриоза подверглись 6 пациенток. Резекция яичников по поводу эндометриоидных кист произведена у 7 пациенток: 6 (3,6%) пациенткам 1-й группы и 1-й (2,5%) пациентке 2-й группы. Миомэктомия лапароскопическим доступом произведена 33 (20,0%) пациенткам 1-й группы, 6 (15,0%) пациенткам 2-й группы, 3 (7,0%) пациенткам 3-ей группы. Рассечение внутриматочной перегородки, выявленной при гистероскопии, выполнено 10 (6,1%) пациенткам 1-й группы, 3 (7,5%) пациенткам 2-й группы, 1 (2,3%) пациентке 3-ей группы. Разделение спаек в малом тазу произведено интраоперационно 39 (23,6%) пациенткам 1-й группы, 4 (10,0%) пациенткам 2-й группы, 4 (9,3%) пациенткам 3-ей группы, что было статистически значимо ($p < 0,05$).

Объем интраоперационной кровопотери и длительность оперативного вмешательства в группах сравнения статистически значимо не отличались ($p > 0,05$). Интраоперационных осложнений не выявлено, диагнозы во всех случаях верифицированы патоморфологическим исследованием.

В послеоперационном периоде для профилактики тромбоэмболических осложнений проводилась компрессия вен нижних конечностей.

Неотъемлемым компонентом послеоперационного периода являлась комплексная реабилитация, направленная на улучшение трофики и заживления тканей. С первых суток после операции назначалась физиотерапия в интенсивном режиме, включающая в себя воздействие переменным магнитным полем низкой частоты. Для лечения пациенток, включенных в исследование, были использованы следующие препараты:

1. Антибактериальные препараты (Амоксициллин/клавулановая кислота 875/125 x 3 раза в день или Цефазолин 1,0 + Метронидазол 250 x 3

раза в день) назначались в течение первых 7 дней двух последующих менструальных циклов.

2. Антиагреганты назначались в течение 2-х менструальных циклов с целью улучшения микроциркуляции в эндометрии с перерывом в дни менструации.

3. Антигипоксанты назначались в течение 2-х менструальных циклов с целью улучшения процессов метаболизма и устранения сосудистых нарушений в ткани эндометрия с перерывом в дни менструации.

Таблица 20 - Антибактериальная терапия в группах сравнения.

	Группа I (n=165)		Группа II (n=40)		Группа III (n=43)	
	N	%	N	%	N	%
Амоксициллин/ клавулановая кислота	64	38,8	13*	32,5	8	18,6
Цефалоспорины	97	58,8	27*	67,5	35	81,4

*-p<0,05

Анализ температурной кривой в группах сравнения, представленный на рисунке, выявил нормализацию температуры на 2 сутки послеоперационного периода. Статистически значимых различий в исследуемых группах не выявлено.

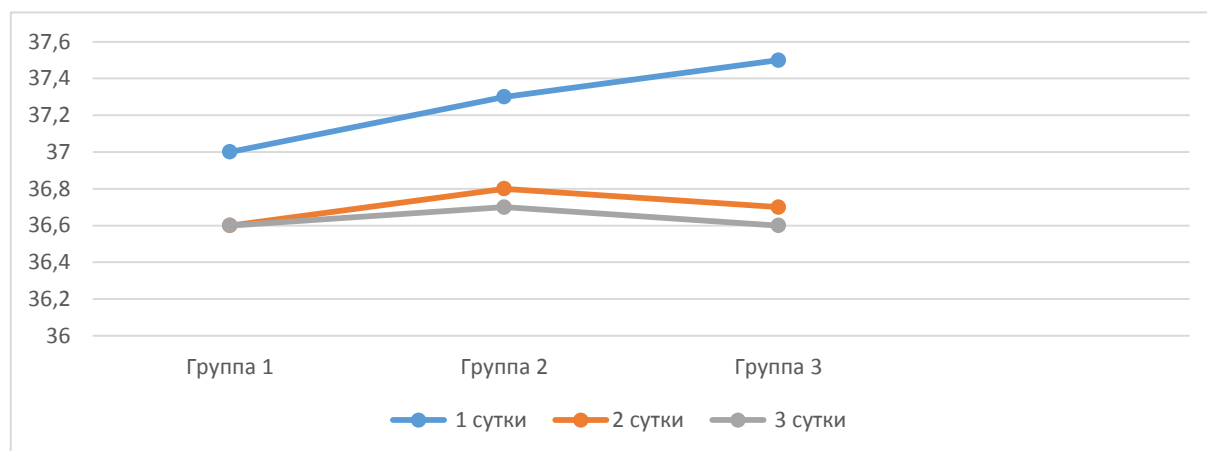


Рисунок 3. Температурные кривые пациенток в исследуемых группах на 1-е, 2-е, 3-и сутки послеоперационного периода

При оценке средних величин показателей общего анализа крови, гемостазиограммы, биохимического анализа крови, общего анализа мочи в послеоперационном периоде значительных отклонений в исследуемых группах не выявлено.

Анализ результатов двух методов хирургического адгезиолизиса позволил нам выявить преимущество использования механической энергии 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. 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.

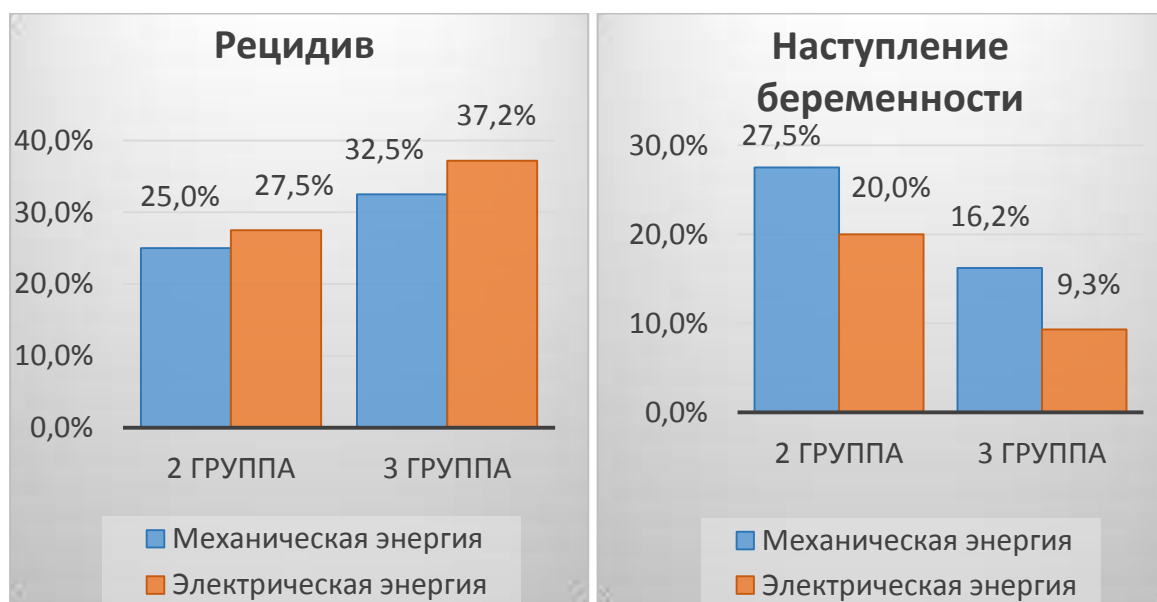


Рисунок 4. Сравнительная оценка использования механической и электрической энергии у пациенток 2-й и 3-й групп.

Послеоперационная реабилитация пациенток включала в себя антибактериальную терапию в течение 2-х менструальных циклов при гистологическом подтверждении диагноза хронический эндометрит, восстановительную физиотерапию в раннем и позднем послеоперационном периоде. С целью оценки эффективности высокодозированной и низкодозированной гормональной терапии после гистероскопического адгезиолизиса, нами проведено разделение пациенток 2-й и 3-ей групп (n=83) на пациенток, которым проводилась гормональная терапия конъюгированным эстрадиола валератом в дозе 2мг в сутки в течение 28 дней с добавлением микронизированного прогестерона в дозе 200мг в сутки в течение последних 14 дней терапии эстрогенами (n=43) и пациенток, которым проводилась гормональная терапия конъюгированным эстрадиола валератом в дозе 2мг 3 раза в сутки в течение 28 дней с добавлением микронизированного прогестерона в дозе 200мг 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.

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 Американского общества фертильности, характеристике менструальной функции до и после лечения.

При оценке клинических симптомов у большинства пациенток в исследуемых группах отмечалось улучшение симптоматики.

Таблица 21. Клиническая симптоматика обследуемых пациенток до и после проведенного лечения.

	Группа 1 (n=165)		Группа 2 (n=40)		Группа 3 (n=43)		р-уровень, χ^2 -тест
	до операции	после операции	до операции	после операции	до операции	после операции	
Гипоменорея	41 (24,8%)	9 (5,4%)	16 (40%)	6 (15%)	25 (58,1%)	10 (23,2)	0,4808
Аменорея	0 (0%)	0 (0%)	2 (5%)	0 (0%)	6 (14%)	0 (0%)	0,4303
Альгоменорея	7 (10,9%)	3 (1,8%)	22 (13,3%)	10 (2,5%)	6 (15%)	2 (4,6%)	0,1591
Диспареуния	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,3%)	0 (0%)	0,8149
Болевой синдром	39 (23,6%)	18 (10,9%)	5 (12,5%)	2 (5%)	13 (30,2%)	5 (11,6%)	0,6154

Так, в представленной таблице, отмечено уменьшение частоты жалоб на гипоменорею после хирургического лечения: в 1-й группе в 4,5 раза; во 2-й группе в 2,6 раз; в 3-й группе в 2,5 раз. Аменорея и диспареуния в результате проведенного лечения были устранены у всех пациенток. Жалобы на болезненные менструации в 1-й группе выявлены до операции у 7 (10,9%) пациенток, после операции у 3 (1,8%); во 2-й группе до операции у 22 (13,3%) пациенток, после операции у 10 (2,5%) пациенток; в 3-ей группе до операции у 6 (15%) пациенток, после операции у 2 (4,6%) пациенток. 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 1-й группы, 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.

4.6. Результаты использования низкодозированной и высокодозированной гормональной терапии

Субъективная оценка менструальной функции обследуемых женщин во 2-й и 3-ей группах выявила статистически значимое уменьшение клинического проявления гипоменореи в подгруппах А, получавших низкодозированную гормональную терапию, в 2,1 раз, тогда как в подгруппах В, получавших высокодозированную терапию – в 3,1 раз. Измерение толщины эндометрия через 2 месяца после гистероскопического адгезиолизиса выявило увеличение толщины эндометрия в обеих группах: с $3,0 \pm 1,6$ до $6,2 \pm 1,4$ в 1-й группе и с $3,2 \pm 1,4$ до $7,6 \pm 1,2$ во 2-й группе. Проведенная комплексная оценка менструальной функции и состояния полости матки по классификации Американского общества фертильности (1988) обнаружила достоверное улучшение этих показателей у данных пациенток по сравнению с предоперационной оценкой: 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.

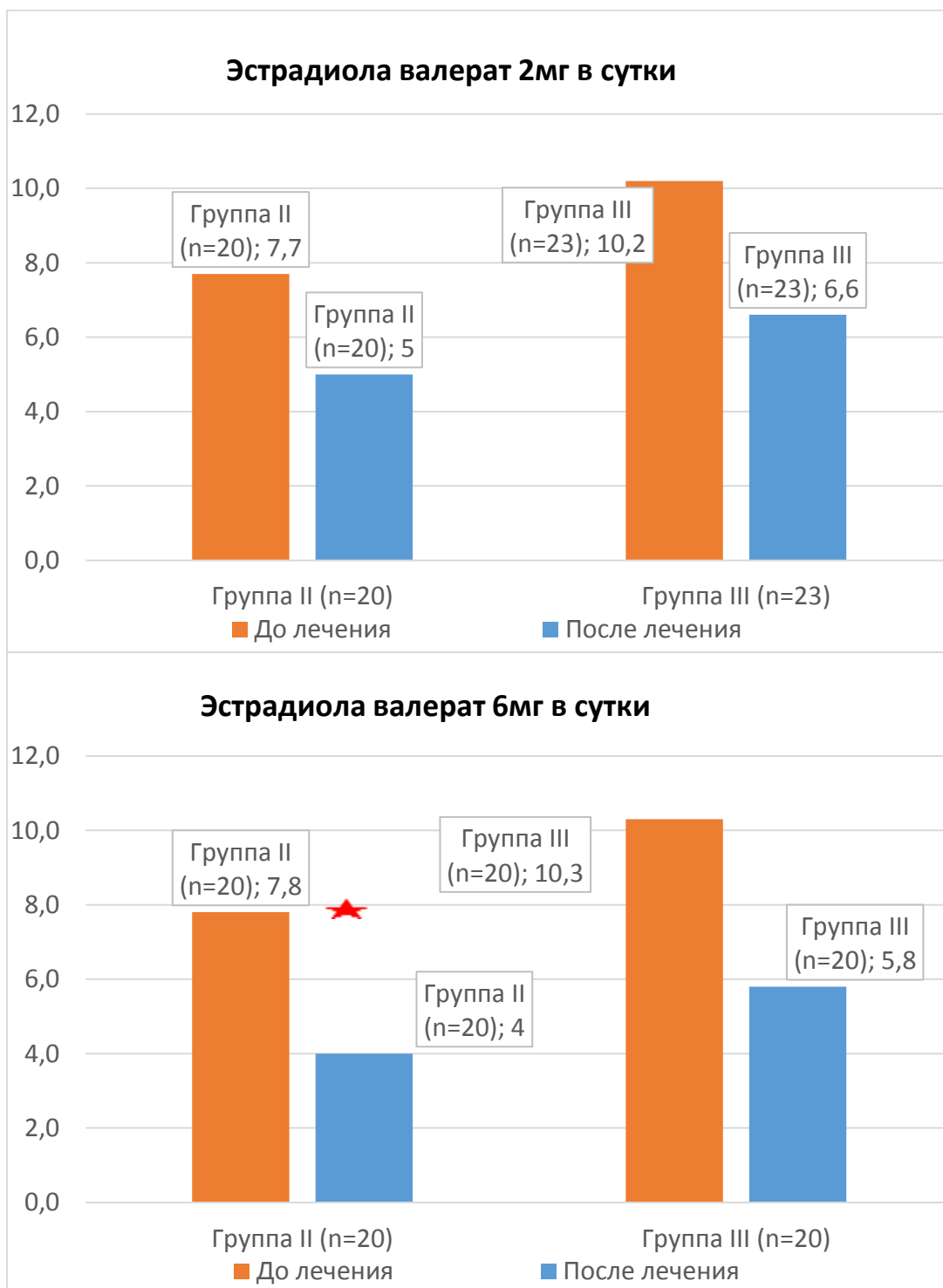


Рисунок 5. Комплексная оценка состояния полости матки и менструальной функции обследованных пациенток 2-й и 3-ей групп (n=83) до и после проведенного гормонального лечения согласно классификации АОФ в баллах (1988) ($p < 0,05$).

Результаты восстановления репродуктивной функции оценивались спустя 18 месяцев после проведенного лечения. Анализ репродуктивных исходов проведен у 237 пациенток, так как из исследования были исключены те из них, которые отказались от реализации репродуктивной функции.

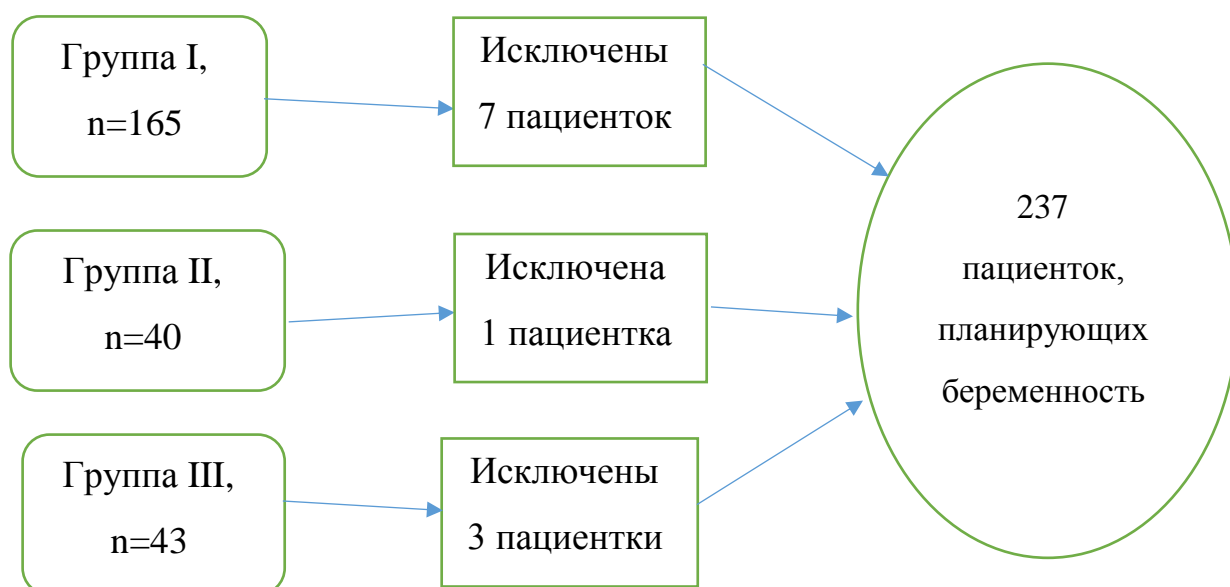


Рисунок 6. Структура пациенток, включенных в анализ репродуктивных исходов

Изучение репродуктивной функции выявило, что в группе I беременность наступила у 113 (71,5%) пациенток, в группе II у 19 (48,7%) пациенток, в группе III у 11 (27,5%) пациенток. Следует отметить, что большинство беременностей в исследуемых группах наступили с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Общая частота наступления беременности в нашем исследовании составила 60,3%. Статистически значимых различий в группах сравнения не выявлено.

Таблица 22 - Репродуктивная функция у пациенток в исследуемых группах

	Наступление беременности	Самопроизвольная беременность	Беременность с использованием ВРТ
Группа I, n=158	113 (71,5%)	74 (65,4%)	39 (34,5%)
Группа II, n=39	19 (48,7%)	9 (47,3%)	10 (52,6%)
Группа III, n=40	11 (27,5%)	3 (27,2%)	8 (72,7%)
P	0,3264	0,1591	0,1591

Самопроизвольное прерывание беременности в первом триместре беременности наблюдалось у 7 (6,1%) пациенток группы I, 6 (31,5%) пациенток группы II, 4 (36,3%) пациенток группы III. Кроме того, отмечено течение беременностей с угрозой прерывания в 70,6% всех случаев наступления беременности.

4.7. Логистический регрессионный анализ

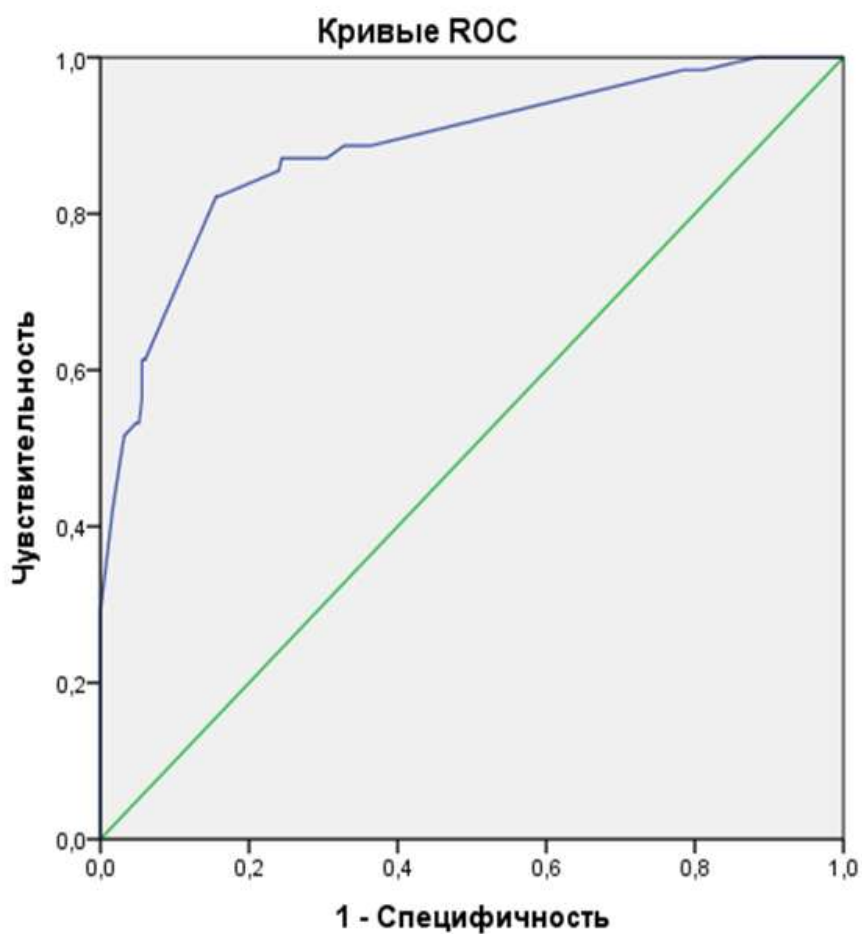
На основании логистического регрессионного анализа, проведенного для определения информативности каждого клинико-anamnestического и инструментального показателя заболевания, нами выявлено, что вероятность развития рецидива внутриматочных синехий высокая при сопутствующем аденомиозе, хроническом эндометрите, а также неэффективности предшествующей гормональной терапии низкими дозами эстрогенов.

Для определения вероятности рецидива, был проведен анализ методом бинарной логистической регрессии. Получена следующая формула:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где P - вероятность наступления рецидива; e – основание натурального логарифма; $e = 2,72$; z – уравнение линейной регрессии, вида $z = w_0 + w_1x_1 + w_2x_2 + \dots + w_nx_n$, рассчитанный ниже:

$z = 3,544 * \text{гормональное лечение низкими дозами эстрогенов в анамнезе (1-да, 0-нет)} + 0,478 * \text{эндометриоидная киста яичника (1-да, 0-нет)} + 0,506 * \text{внутриматочная перегородка (1-да, 0-нет)} + 1,753 * \text{аденомиоз (1-да, 0-нет)} - 0,514 * \text{контрольная гистероскопия (1-да, 0-нет)} - 0,991 * \text{ретроцервикальный эндометриоз (1-да, 0-нет)} + 3,006 * \text{хронический эндометрит} - 2,978$



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рисунок 7. ROC – кривая уравнения бинарной логистической регрессии

Чувствительность для уравнения в выявлении рецидива внутриматочных синехий составила 65,2 %, специфичность – 92,9%, диагностическая точность – 88,2%. Площадь под кривой (AUC) = 0,841.

4.8 Результаты морфологического и иммуногистохимического исследования

Патоморфологическое исследование соскобов слизистой тела матки произведено у всех 248 пациенток, при сохранном менструальном цикле. Во всех случаях количества материала было достаточно. Гистологическая верификация внутриматочных синехий была основана на современных критериях, представленных в руководстве Kurman et al [116].

На основании данных гистероскопической визуализации и морфологического исследования соскобов эндометрия пациентки были распределены на 3 группы по степени тяжести спаечного процесса: синехии в виде пленки, легко расслаиваемые тубусом гистероскопа, были соотнесены в 1-ю группу; фиброзно-мышечные, покрытые эндометрием, – во 2-ю группу; соединительнотканые, с плотным компонентом, трудно поддающиеся рассечению хирургическими ножницами, позволяли нам отнести данную пациентку к 3-ей группе.

В первую группу вошли 165 пациенток, из которых эндометрий средней стадии фазы пролиферации (8-10 день менструального цикла) выявлен в 87,2% (144) случаев, средней стадии фазы секреции (21-23 день менструального цикла) – в 12,8% (21) случаев. Сопутствующая патология эндометрия в 1-й группе была представлена полипом эндометрия в 18,8% (31) случаев, хроническим эндометритом в 17,6% (29) случаев, очаговой простой гиперплазией эндометрия без атипии в 6,7% (11) случаев. 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 кистозно расширены. Железистый и стромальный компоненты соответствовали стадии пролиферации (рисунок 8).

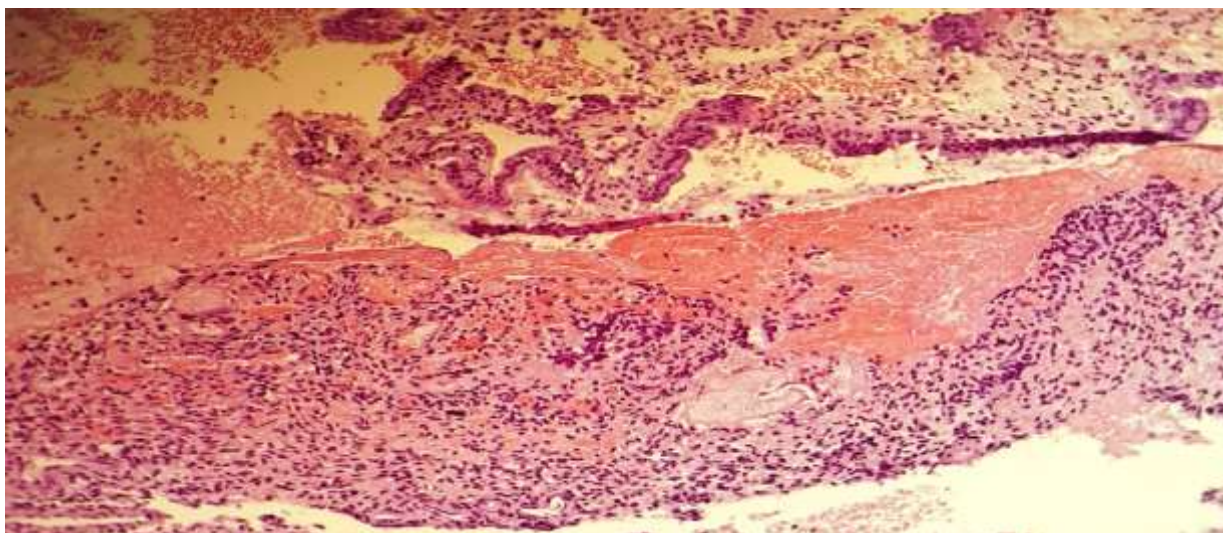


Рисунок 8. Фрагмент внутриматочной синехии при I степени. Окраска Г-Э. x400

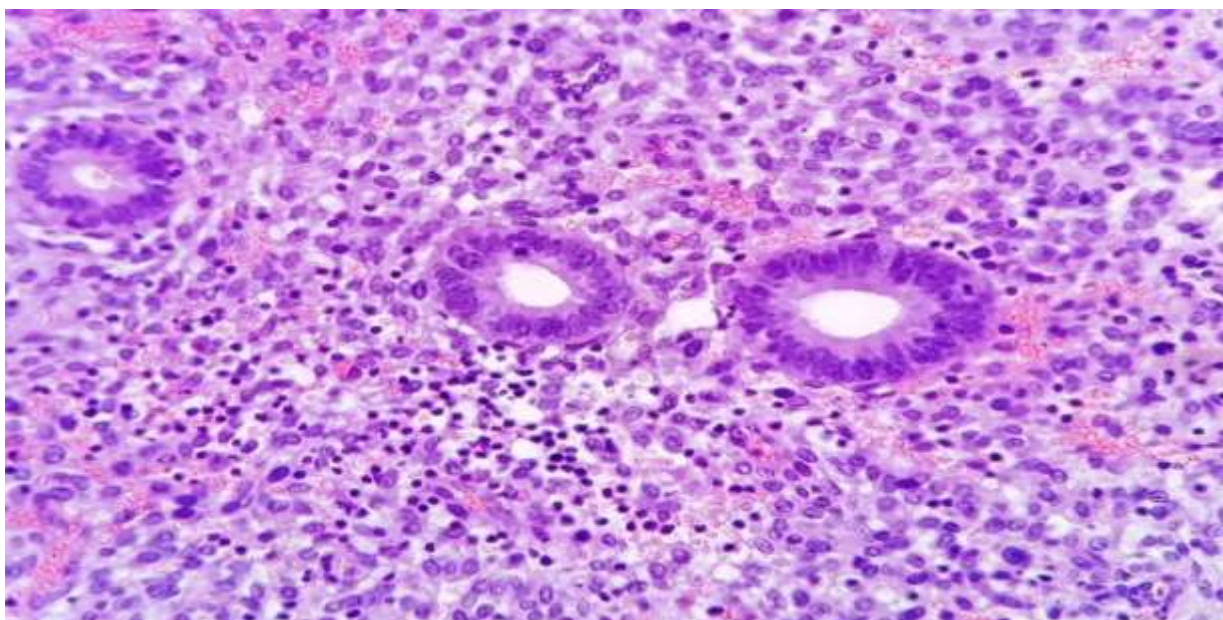


Рисунок 9. Морфологическая картина слизистой полости матки средней стадии пролиферации с рассеянной инфильтрацией лимфоцитами в строме, внутриматочная синехия при I степени. Окраска Г-Э. x400

Во вторую группу вошли 40 пациенток, эндометрий которых соответствовал средней стадии пролиферации в 80% (32) случаев, средней стадии секреции – в 20% (8) случаев. Сопутствующая патология эндометрия во 2-й группе была представлена полипом эндометрия в 10,0% (4) случаев, хроническим эндометритом в 7,5% (3) случаев, очаговой простой гиперплазией эндометрия без атипии в 5% (2) случаев.

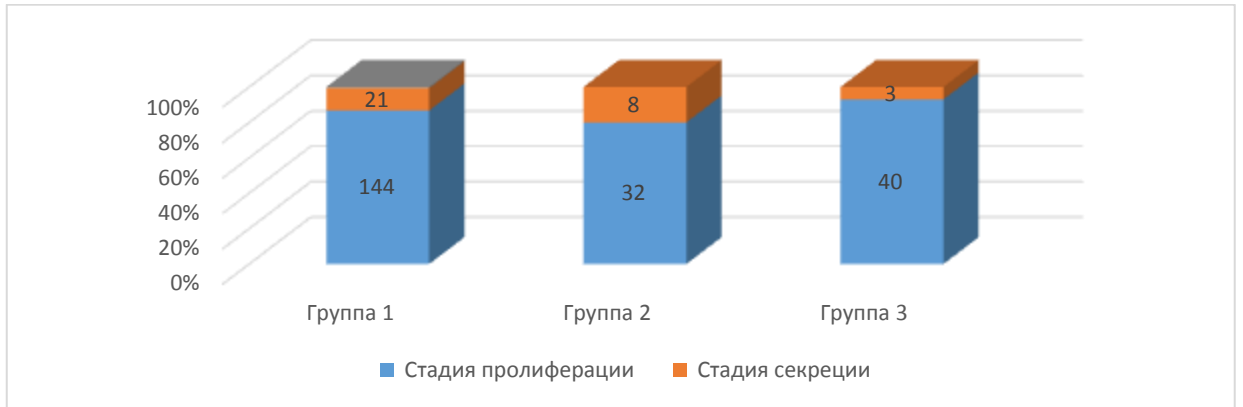


Рисунок 10. Распределение обследованных женщин по группам по данным гистологического исследования

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 (рисунки 11, 12).

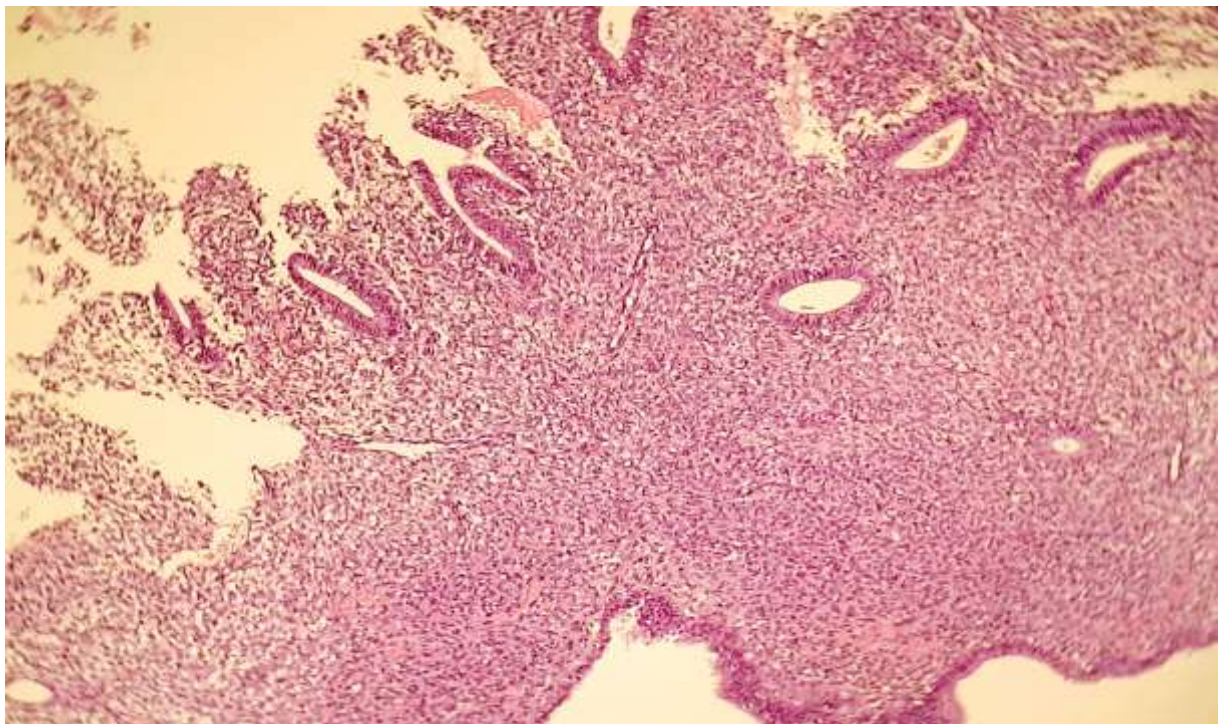


Рисунок 11. Морфологическая структура эндометрия стадии пролиферации при внутриматочных синехиях II степени. Окраска Г-Э. x400.

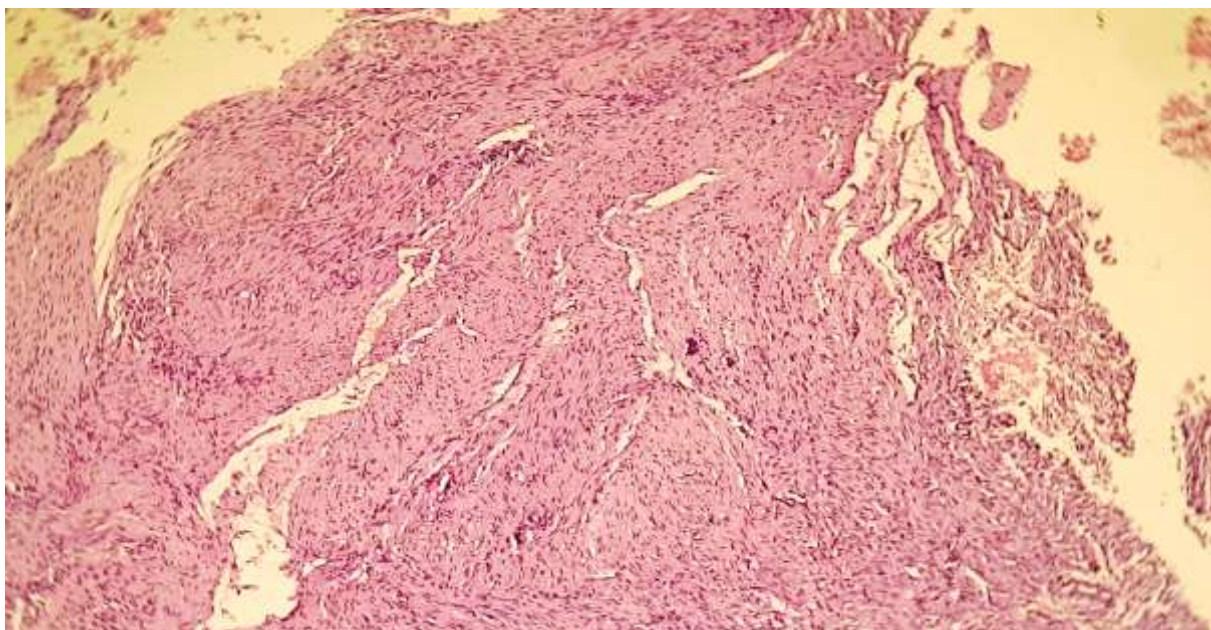


Рисунок 12. Морфологическая структура внутриматочной синехии II степени с выраженным фиброзированием. Окраска Г-Э. х400.

В третью группу вошли 43 пациентки, гистологическое исследование биоптатов эндометрия которых соответствовало средней стадии пролиферации в 93,1% (40) случаев, средней стадии секреции – у 6,9% (3) женщин. Оценка частоты сопутствующей патологии эндометрия в 3-й группе выявила наличие полипа эндометрия в 9,3% (4) случаев, хронического эндометрита в 2,3% (1) случаев, очаговой простой гиперплазии эндометрия без атипии в 4,7% (2) случаев.

Синехии в 3-ей группе были представлены грубой фиброзной тканью, которая преобладала в соскобе; эндометрий был представлен скудным, с расстройством кровообращения и распадом, склерозированными сосудами (рисунки 13,14).

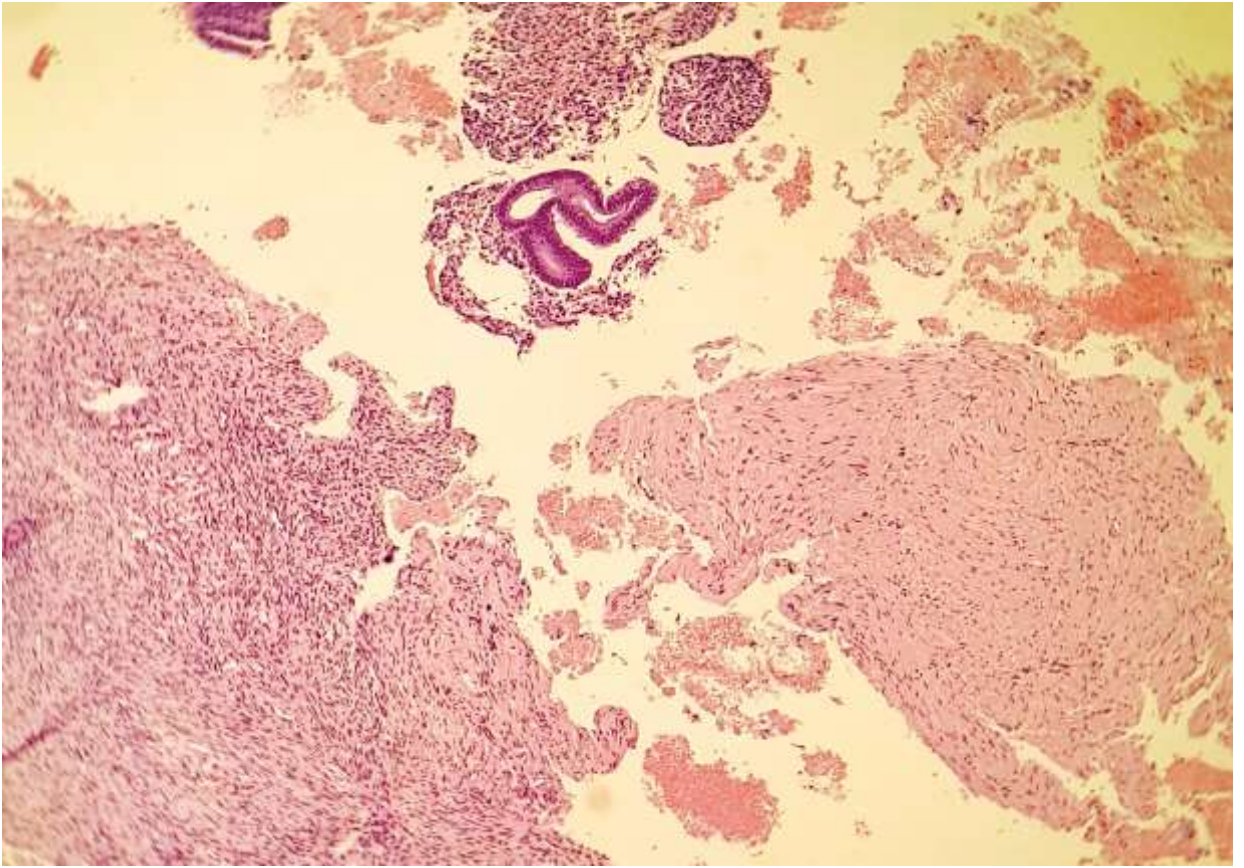


Рисунок 13. Морфологическая структура эндометрия при внутриматочных синехиях III степени. Окраска Г-Э. х400

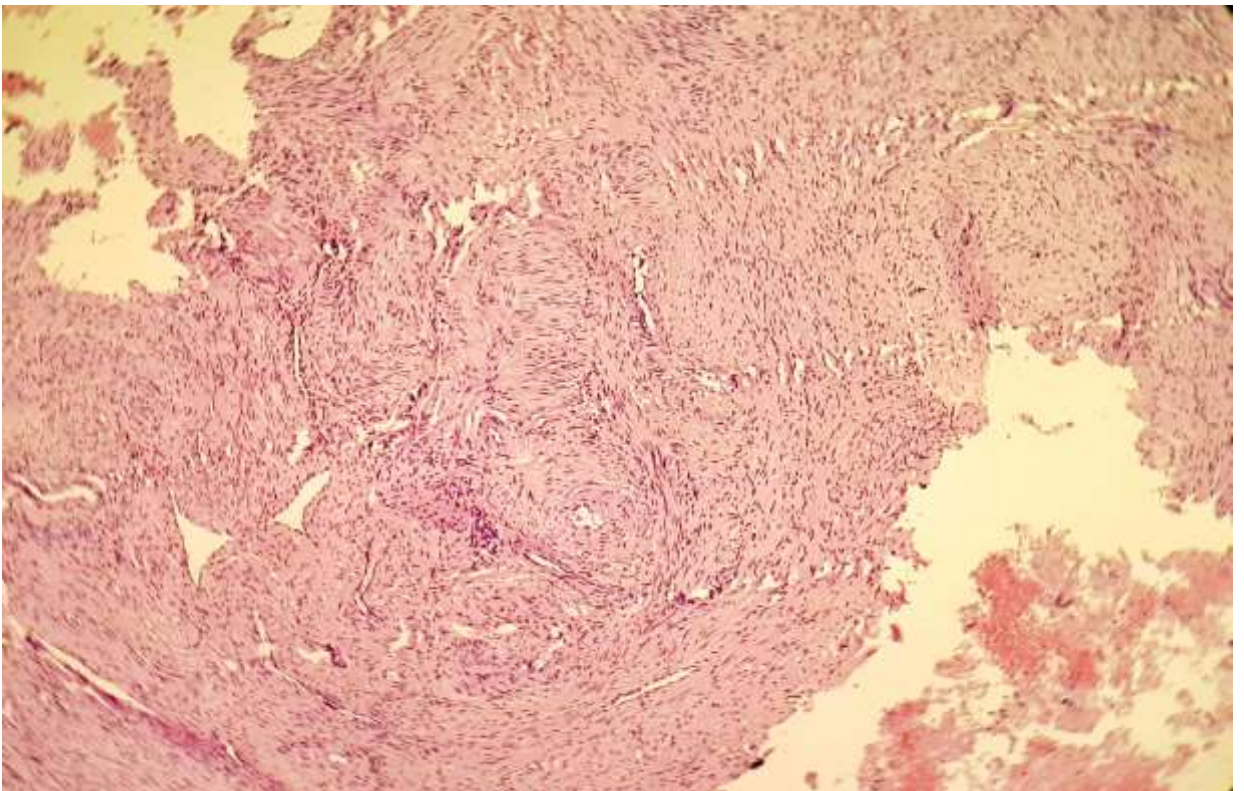


Рисунок 14. Фрагмент внутриматочной синехии при III степени. Окраска гематоксилин-эозином. х400

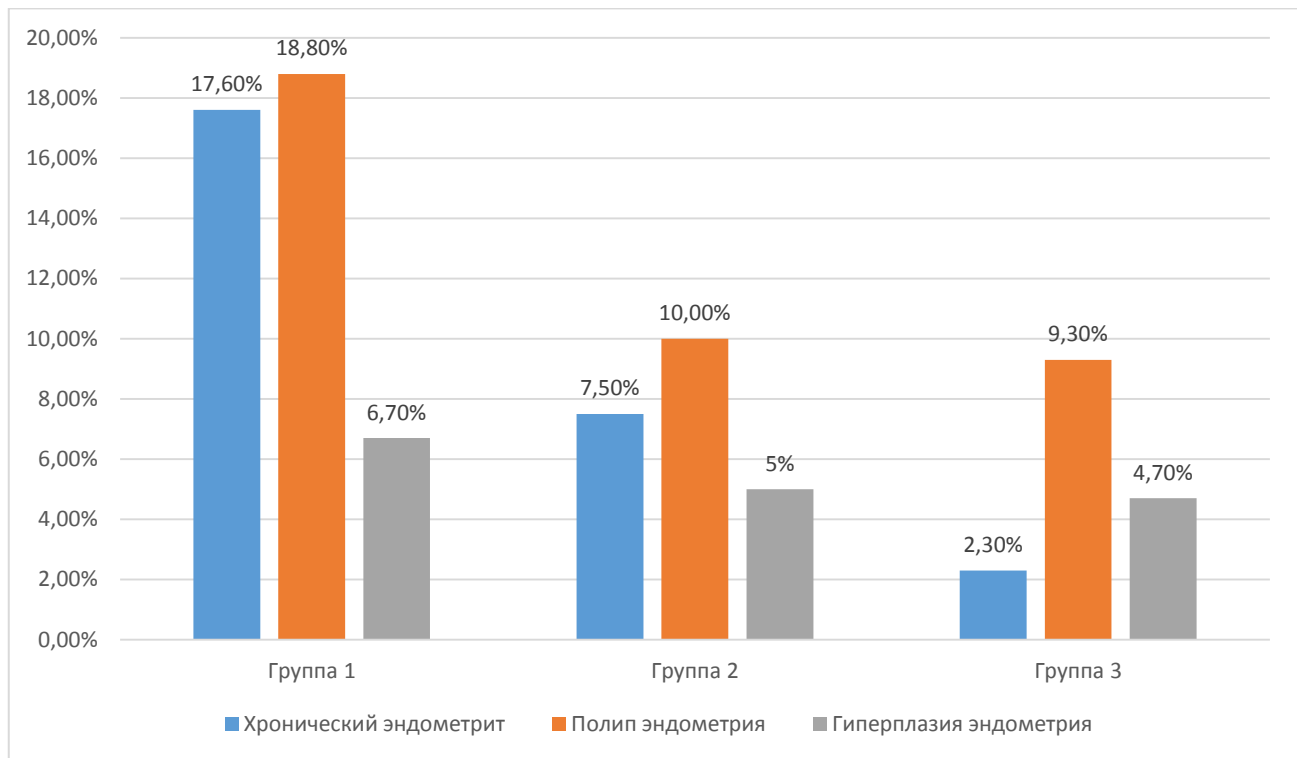


Рисунок 15. Характеристика сопутствующей гинекологической патологии, выявленная при патоморфологическом исследовании.

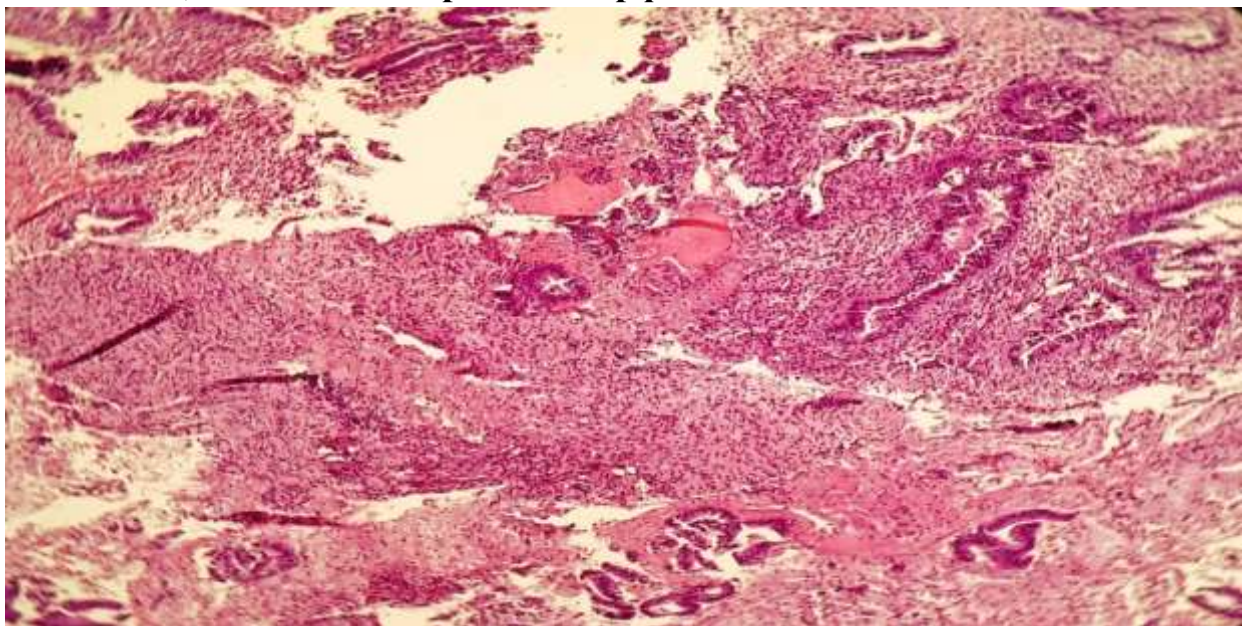


Рисунок 16. Морфологическая картина слизистой полости матки с расстройством кровообращения и распадом, рассеянной инфильтрацией лимфоцитами в строме, внутриматочная синехия при III степени. Окраска Г-Э. х400.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) было проведено в 40 случаях всех 3-х групп 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.

Для выявления особенностей экспрессии маркеров половых стероидных гормонов в зависимости от степени тяжести внутриматочных синехий нами проведено распределение пациенток по группам на основании данных морфологической структуры и гистероскопической визуализации, представленной ранее. Таким образом, в группу 1 вошло 10 пациенток с I степенью внутриматочных синехий, в группу 2 – 10 пациенток со II степенью тяжести внутриматочных синехий, группу 3 – 10 пациенток с тяжелой степенью внутриматочных синехий (синдром Ашермана). Группу сравнения составили 10 пациенток без патологии эндометрия по данным морфологического исследования и гистероскопической визуализации.

При ИГХ-исследовании уровень экспрессии PgR в железистом эпителии эндометрия женщин 1-й группы составил в среднем $175,00 \pm 39,05$ (умеренная экспрессия), в строме – $195,00 \pm 32,07$ (умеренная экспрессия), что было ниже, по сравнению с железистым эпителием – $236,47 \pm 1,93$ (высокая экспрессия) и стромой условно здоровых женщин – $211,42 \pm 15,92$ (высокая экспрессия) ($p < 0,05$) и практически соответствовало железистому эпителию – $175,33 \pm 26,08$ (умеренная экспрессия) и было выше, по сравнению со стромой внутриматочных синехий – $185,33 \pm 8,96$ (умеренная экспрессия). При ИГХ-исследовании уровень экспрессии PgR в железистом эпителии эндометрия женщин 2-й группы составил в среднем $136,16 \pm 76,95$ (умеренная экспрессия), в строме – $173,33 \pm 19,91$ (умеренная экспрессия), что было ниже, по сравнению с железистым эпителием –

236,47±1,93 (высокая экспрессия) и стромой условно здоровых женщин – 211,42±15,92 (высокая экспрессия) ($p<0,05$) и ниже, по сравнению с железистым эпителием – 166,5±23,31 (умеренная экспрессия) и выше, по сравнению со стромой внутриматочных синехий – 160,16±19,74 (умеренная экспрессия). При ИГХ-исследовании уровень экспрессии PgR в железистом эпителии эндометрия женщин 3-й группы составил в среднем 180,5±89,78 (умеренная экспрессия), в строме – 155,00±78,10 (умеренная экспрессия), что было ниже, по сравнению с железистым эпителием – 236,47±1,93 (высокая экспрессия) и стромой условно здоровых женщин – 211,42±15,92 (высокая экспрессия) ($p<0,05$) и выше, по сравнению с железистым эпителием – 156,66±42,44 (умеренная экспрессия) и стромой внутриматочных синехий – 151,66±59,64 (умеренная экспрессия).

При иммуногистохимическом исследовании уровень экспрессии ER в железистом эпителии эндометрия женщин 1-й группы составил в среднем 191,33±28,93 (умеренная экспрессия), в строме – 188,33±33,17 (умеренная экспрессия), что было выше, по сравнению с железистым эпителием – 175,10±12,23 (умеренная экспрессия) ($p>0,05$) и стромой условно здоровых женщин – 137,94±20,15 (умеренная экспрессия) ($p<0,05$) и выше, по сравнению с железистым эпителием – 160,66±24,11 (умеренная экспрессия) и соответствовало строме внутриматочных синехий – 188,33±34,99 (умеренная экспрессия). При иммуногистохимическом исследовании уровень экспрессии ER в железистом эпителии эндометрия женщин 2-й группы составил в среднем 217,33±16,54 (высокая экспрессия), в строме – 174,00±30,91 (умеренная экспрессия), что было выше, по сравнению с железистым эпителием – 175,10±12,23 (умеренная экспрессия) и стромой условно здоровых женщин – 137,94±20,15 (умеренная экспрессия) ($p<0,05$), а также выше, по сравнению с железистым эпителием – 194,5±18,44 (умеренная экспрессия) и практически соответствовало строме внутриматочных синехий – 173,5±21,74 (умеренная экспрессия). При иммуногистохимическом

исследовании уровень экспрессии ER в железистом эпителии эндометрия женщин 3-ей группы составил в среднем $162,33 \pm 83,96$ (умеренная экспрессия), в строме – $137,16 \pm 69,72$ (умеренная экспрессия), что было ниже, по сравнению с железистым эпителием – $175,10 \pm 12,23$ (умеренная экспрессия) и практически соответствовал строме условно здоровых женщин – $137,94 \pm 20,15$ (умеренная экспрессия) ($p > 0,05$), а также ниже, по сравнению с железистым эпителием – $179,00 \pm 24,38$ (умеренная экспрессия) и стромой внутриматочных синехий – $169,16 \pm 13,67$ (умеренная экспрессия).

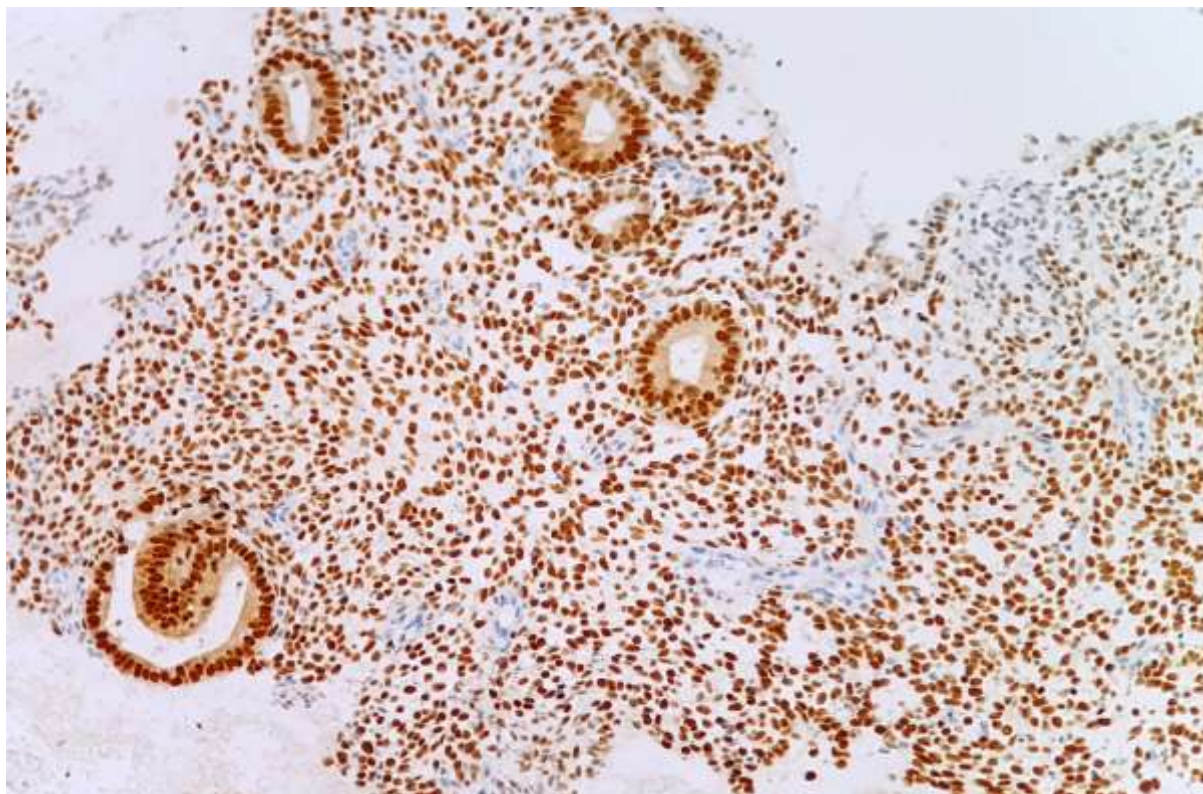


Рисунок 17. Экспрессия маркера PgR слизистой полости матки средней стадии пролиферации при внутриматочных синехиях I степени. ИГХ-исследование. x400

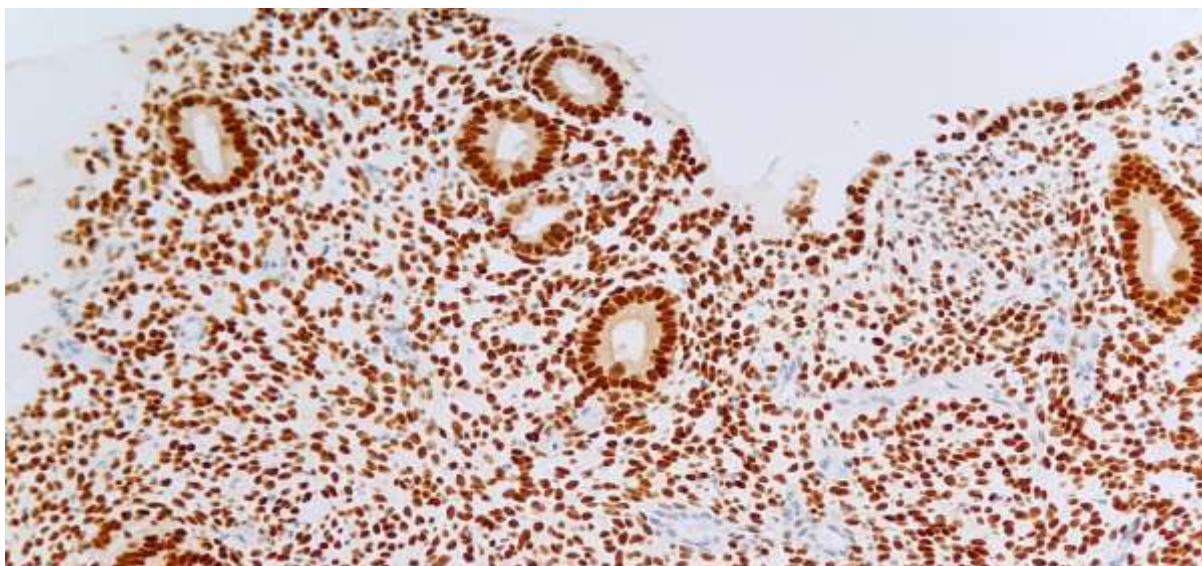


Рисунок 18. Экспрессия маркера ER слизистой полости матки средней стадии пролиферации при внутриматочных синехиях I степени. ИГХ-исследование. x400.

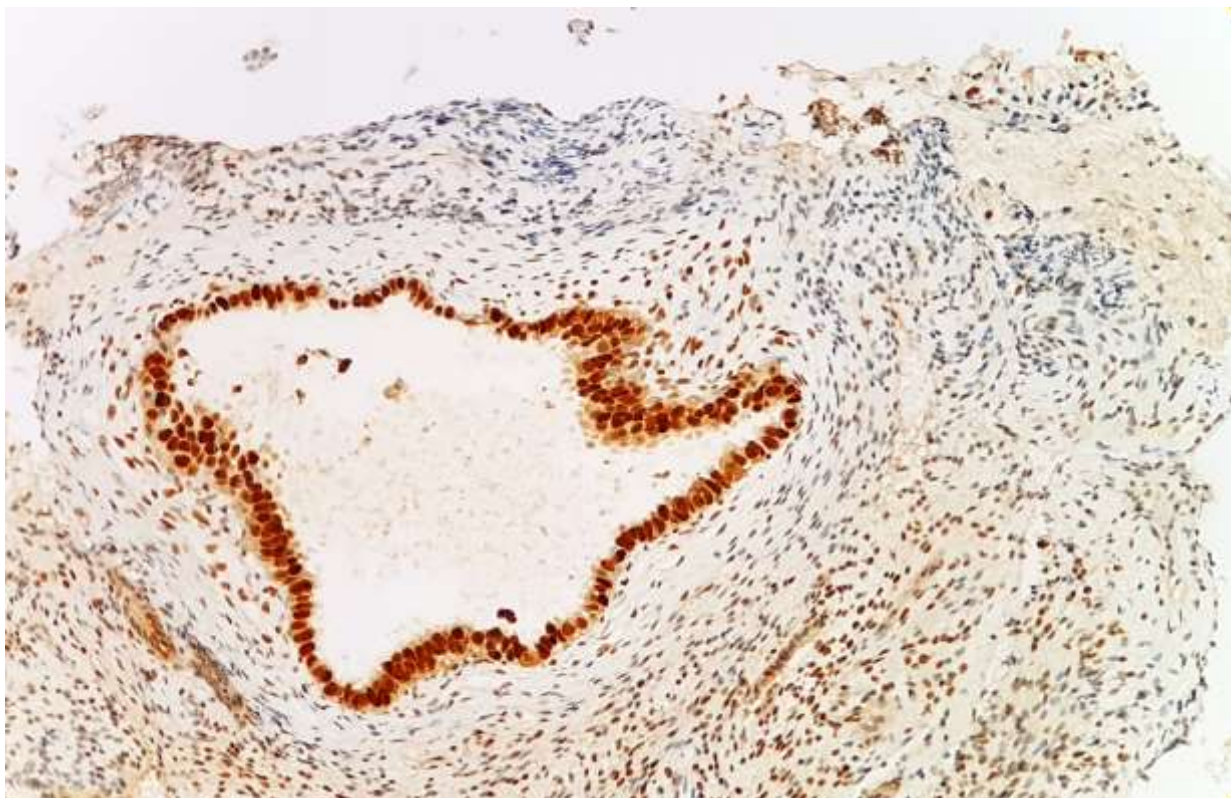


Рисунок 19. Экспрессия маркера PgR эпителия внутриматочных синехий при I степени. ИГХ-исследование. x400

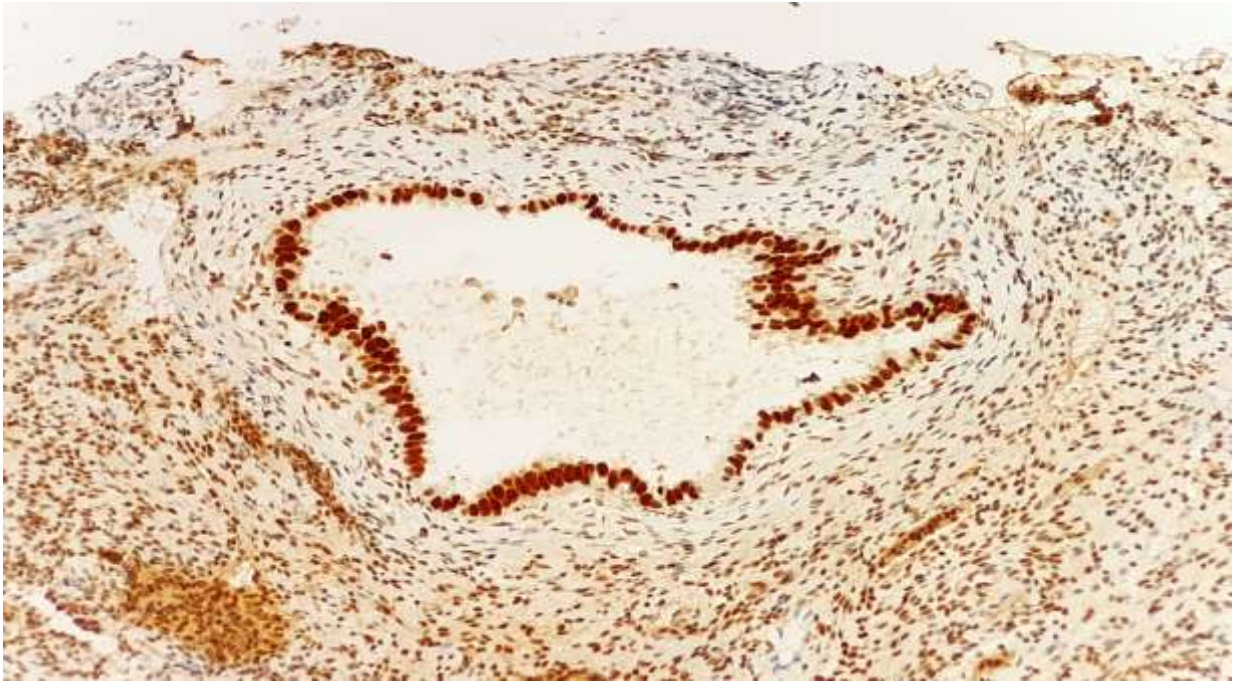


Рисунок 20. Экспрессия маркера ER эпителия внутриматочных синехий при I степени. ИГХ-исследование. x400

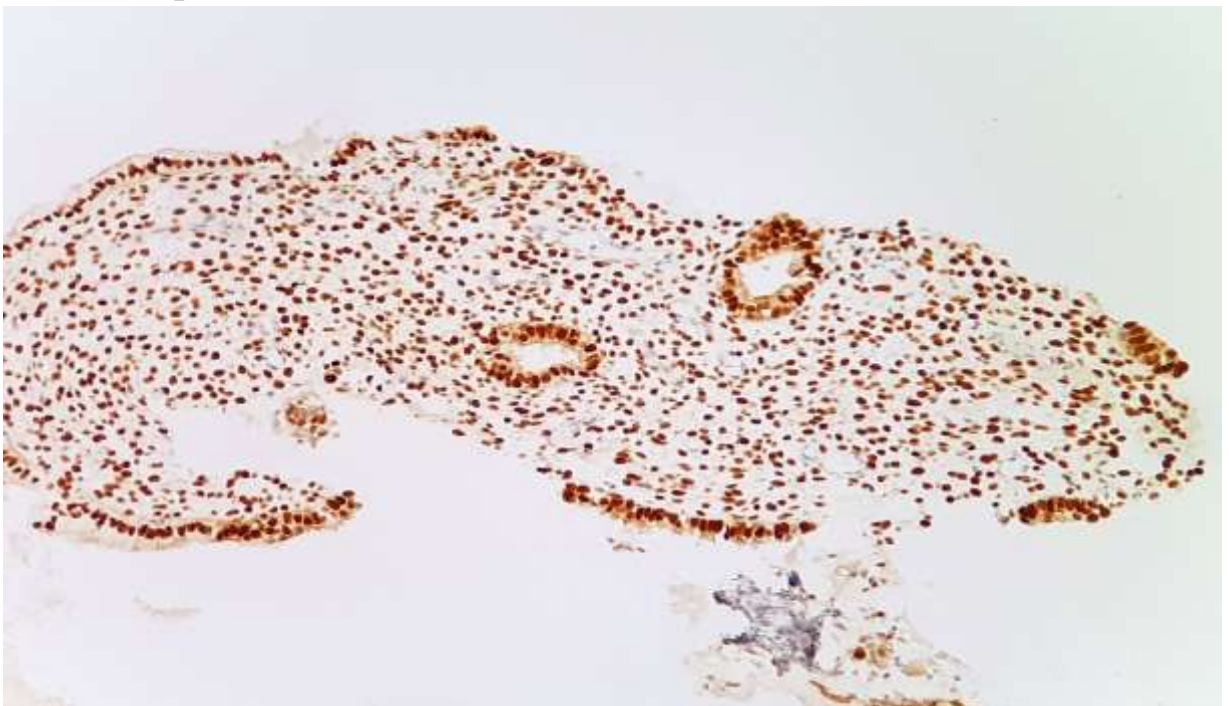


Рисунок 21. Экспрессия маркера PgR слизистой полости матки средней стадии пролиферации при внутриматочных синехиях II степени. ИГХ-исследование. x400

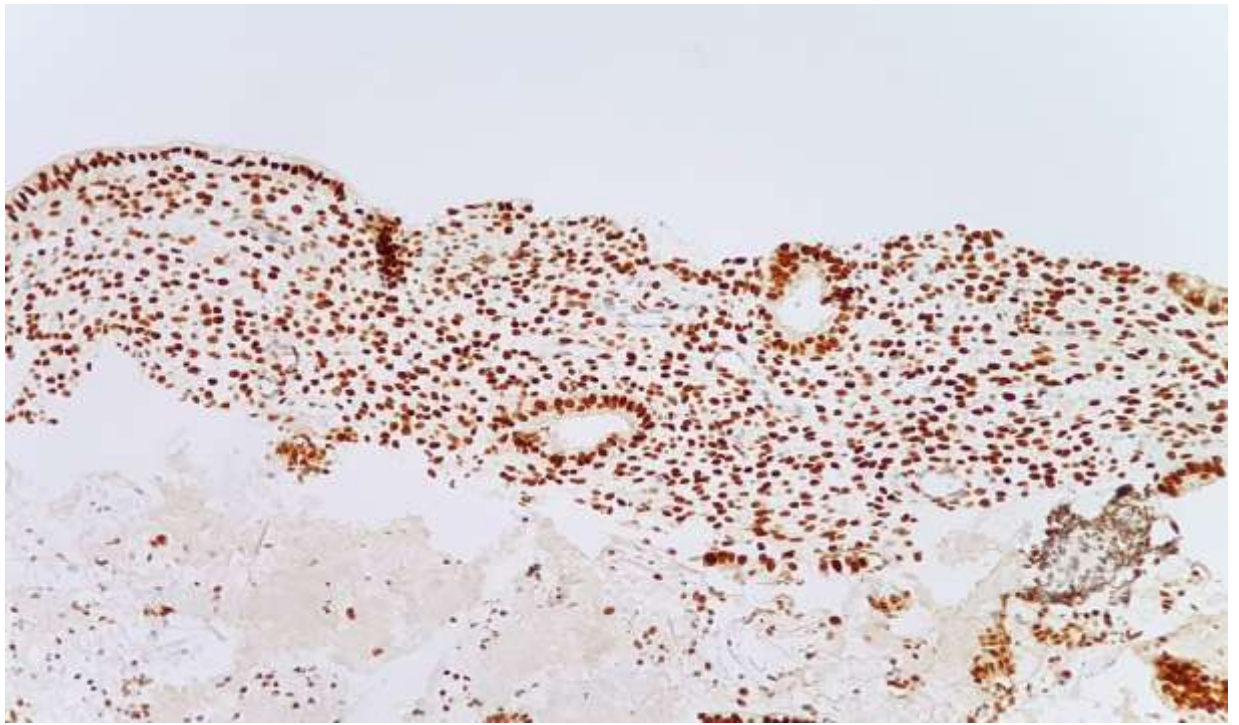


Рисунок 22. Экспрессия маркера ER слизистой полости матки средней стадии пролиферации при внутриматочных синехиях II степени. ИГХ-исследование. x400

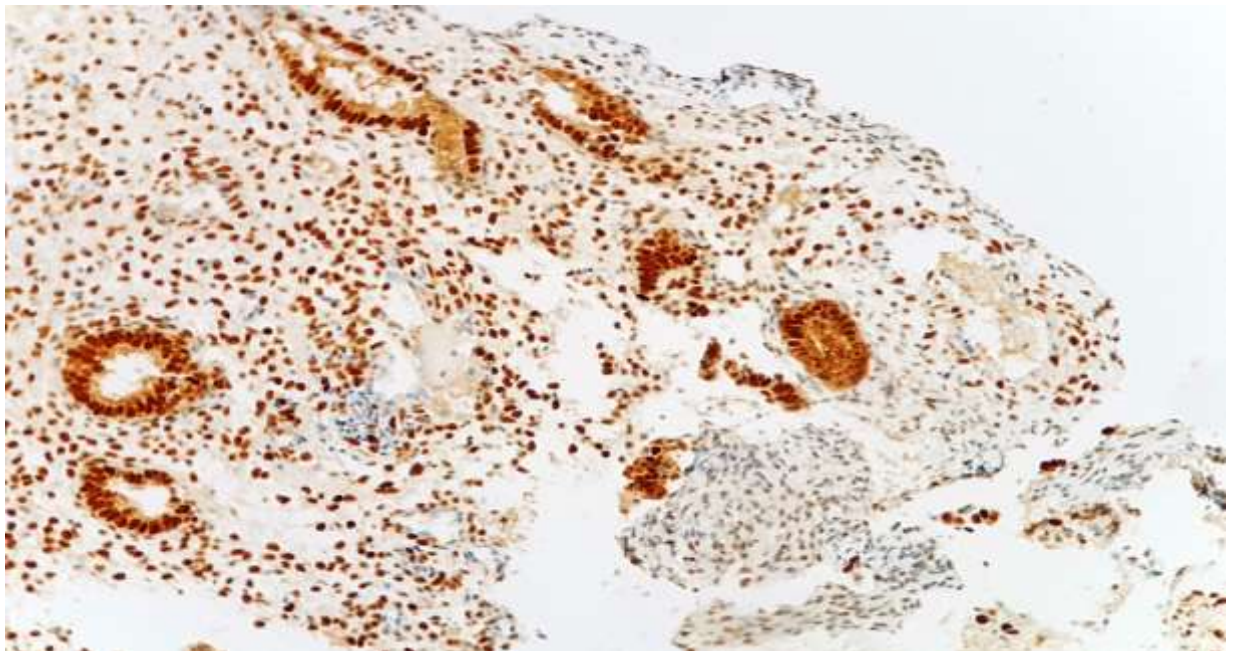


Рисунок 23. Экспрессия маркера PgR эпителия внутриматочных синехий при II степени. ИГХ-исследование. x400

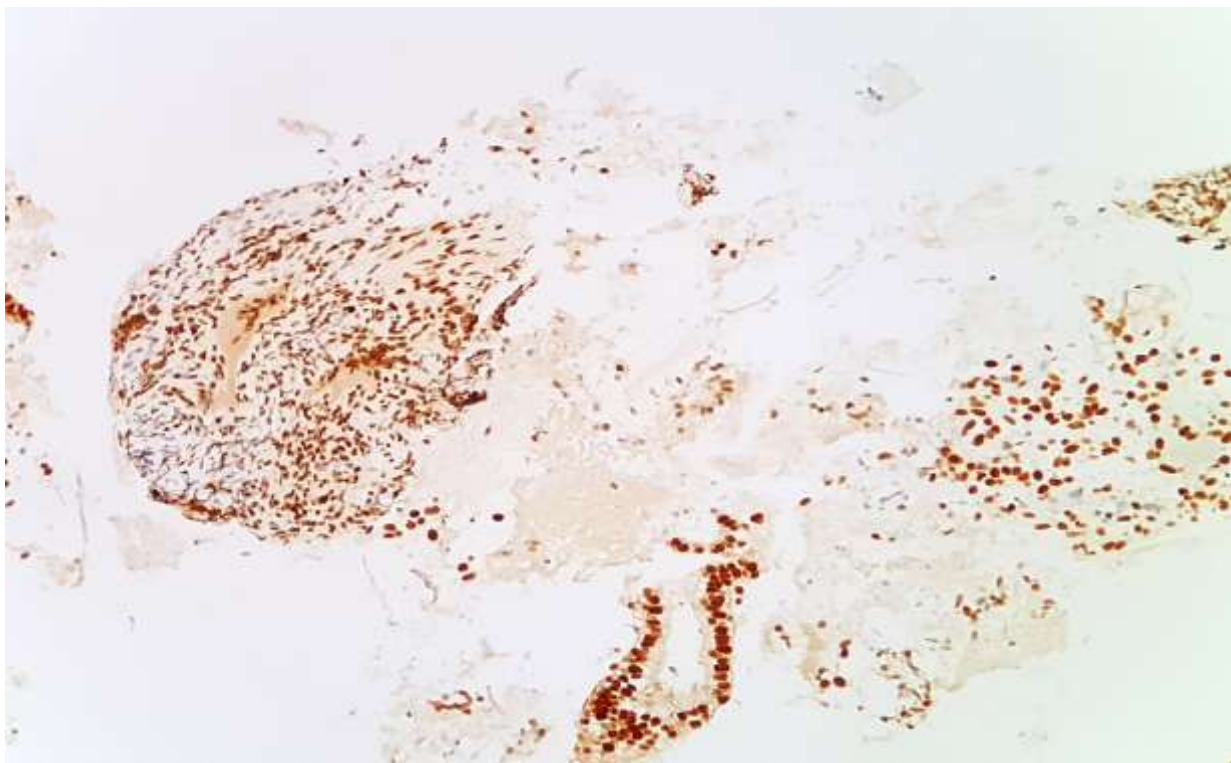


Рисунок 24. Экспрессия маркера ER эпителия внутриматочных синехий при II степени. ИГХ-исследование. x400

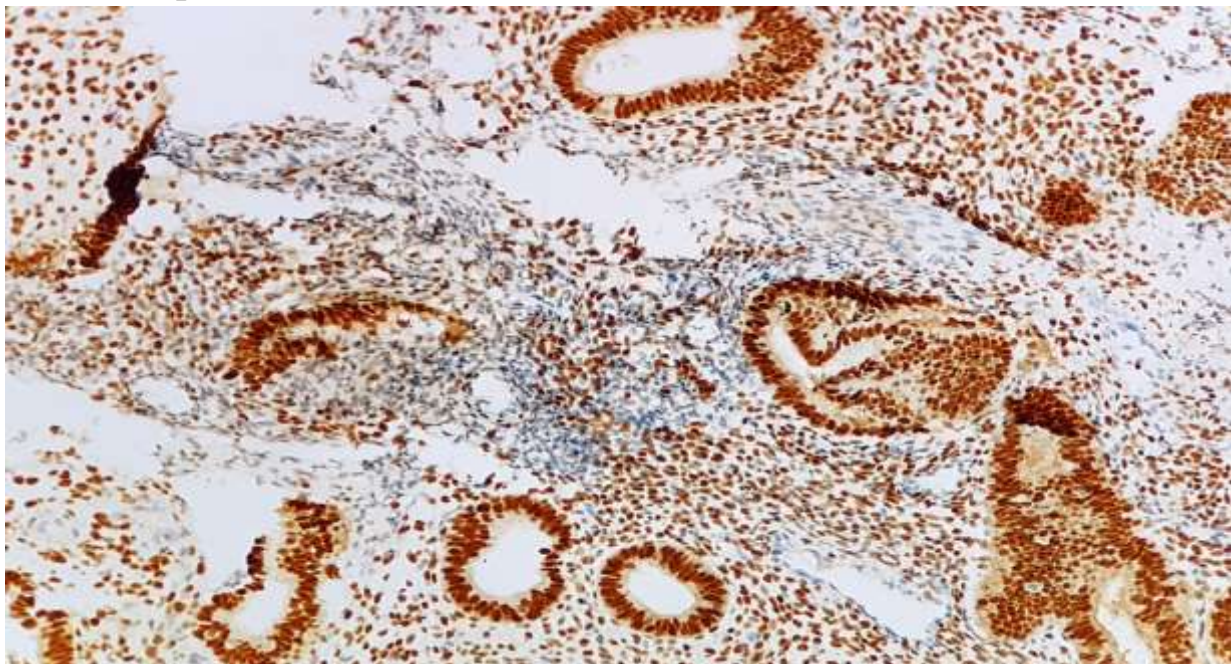


Рисунок 25. Экспрессия маркера PgR слизистой полости матки средней стадии пролиферации при внутриматочных синехиях III степени. ИГХ-исследование. x400

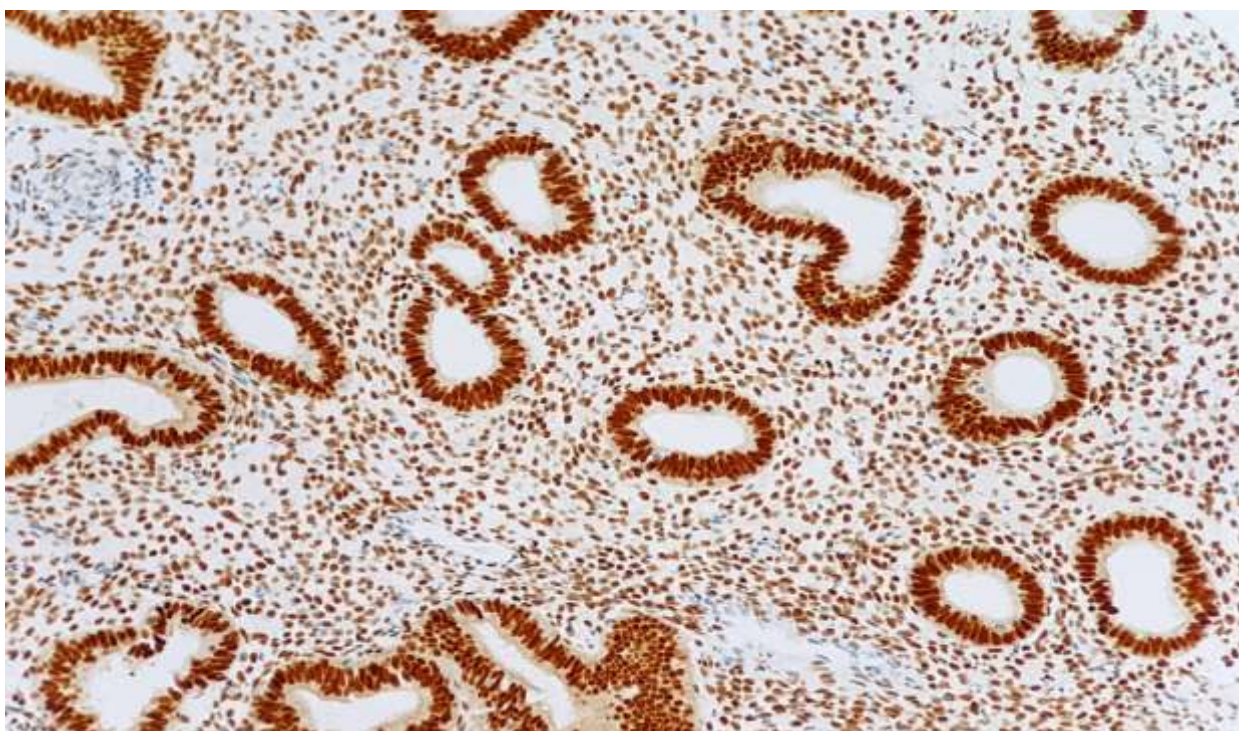


Рисунок 26. Экспрессия маркера ER слизистой полости матки средней стадии пролиферации при внутриматочных синехиях III степени. ИГХ-исследование. x400

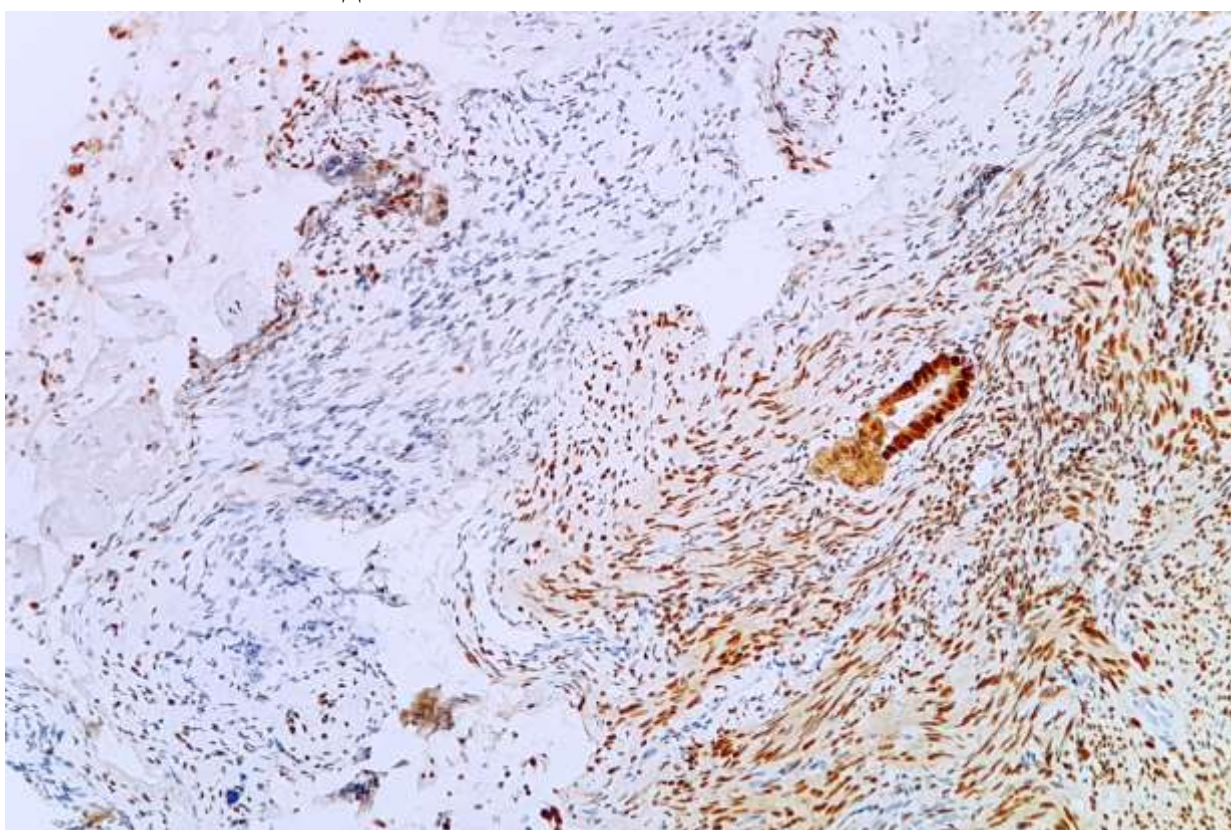


Рисунок 27. Экспрессия маркера PgR эпителия внутриматочных синехий при III степени. ИГХ-исследование. x400.

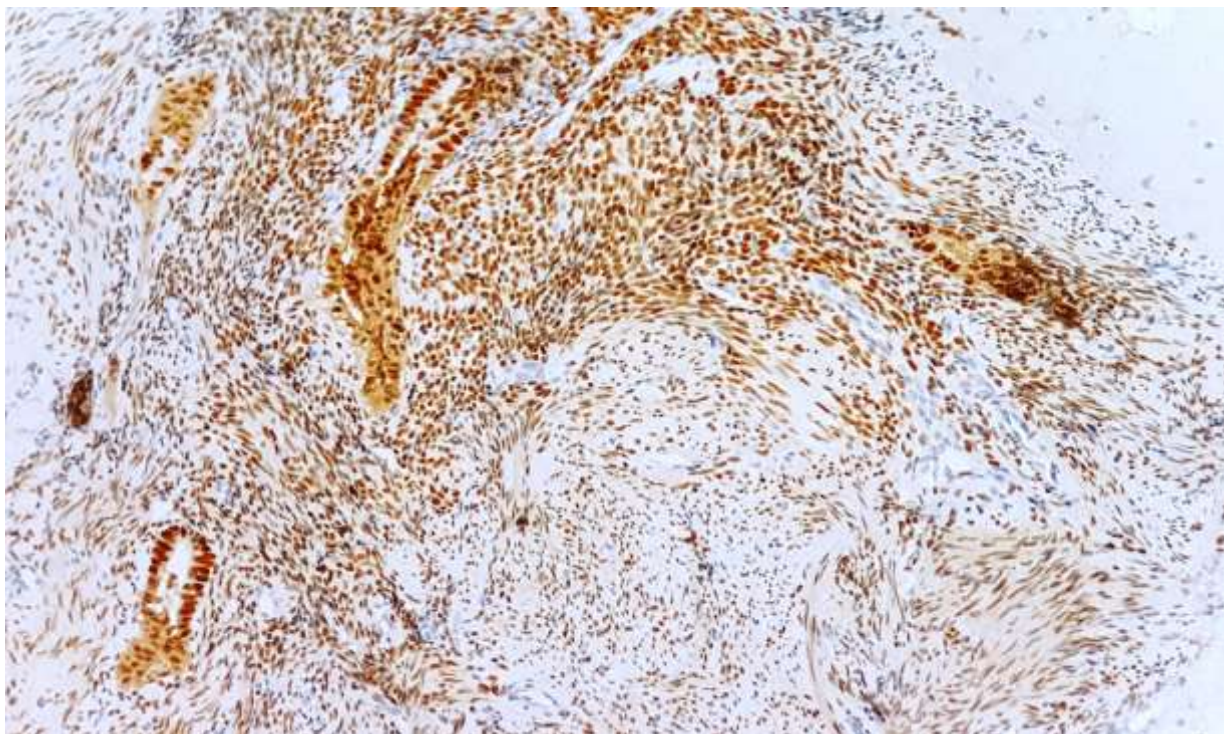


Рисунок 28. Экспрессия маркера ER эпителия внутриматочных синехий при III степени. ИГХ-исследование. x400.

Соотношение экспрессии рецепторов прогестерона к рецепторам эстрогена в железах эндометрия в 1-й группе составило 0,91, во 2-й группе – 0,62, в 3-ей группе – 1,11; соотношение экспрессии рецепторов прогестерона к рецепторам эстрогена в строме эндометрия в 1-й группе составило 1,03, во 2-й группе – 0,99, в 3-ей группе – 1,13; при норме от 2 до 4.

Соотношение экспрессии рецепторов прогестерона к рецепторам эстрогена в железах внутриматочных синехий в 1-й группе составило 1,09, во 2-й группе – 0,85, в 3-ей группе – 0,87; соотношение экспрессии рецепторов прогестерона к рецепторам эстрогена в строме в 1-й группе составило 0,98, во 2-й группе – 0,92, в 3-ей группе – 0,89; при норме от 2 до 4.

Таблица 23 - Экспрессия ER и PgR в эпителии и строме эндометрия в среднюю стадию пролиферации у женщин с внутриматочными синехиями

	Эндометрий			
	ЭР_эпителий желез	ЭР_эпителий стромы	ПР_эпителий желез	ПР_эпителий стромы
1 группа	191,33±28,93	188,33±33,17*	175,00±39,05*	195,00±32,07
2 группа	217,33±16,54*	174,00±30,91*	136,16±76,95*	173,33±19,91*
3 группа	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 24 - Экспрессия ER и PgR в эпителии и строме внутриматочных синехий в среднюю стадию пролиферации у женщин с внутриматочными синехиями

	Внутриматочные синехии			
	ЭР_эпителий желез	ЭР_эпителий стромы	ПР_эпителий желез	ПР_эпителий стромы
1 группа	160,66±24,11	188,33±34,99*	175,33±26,08*	185,33±8,96*
2 группа	194,5±18,44*	173,5±21,74*	166,5±23,31*	160,16±19,74*
3 группа	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)

При детальном анализе уровня экспрессии PgR выявлено, что в большинстве случаев отмечена умеренная экспрессия (от 101 до 200): 83,3% случаев эпителия желез внутриматочных синехий, 93,3% случаев эпителия желез эндометрия, 96,6% случаев стромы внутриматочных

синехий. Высокая экспрессия (от 201 до 300) PgR выявлена в 53,3% случаев лишь в эпителии желез эндометрия. Низкая экспрессия (от 0 до 10) ER выявлена в 10% случаев эпителия желез эндометрия, в 3,3% случаях как эпителия желез, так и стромы внутриматочных синехий, и не выявлено низкой экспрессии в строме эндометрия (см.рис.29).

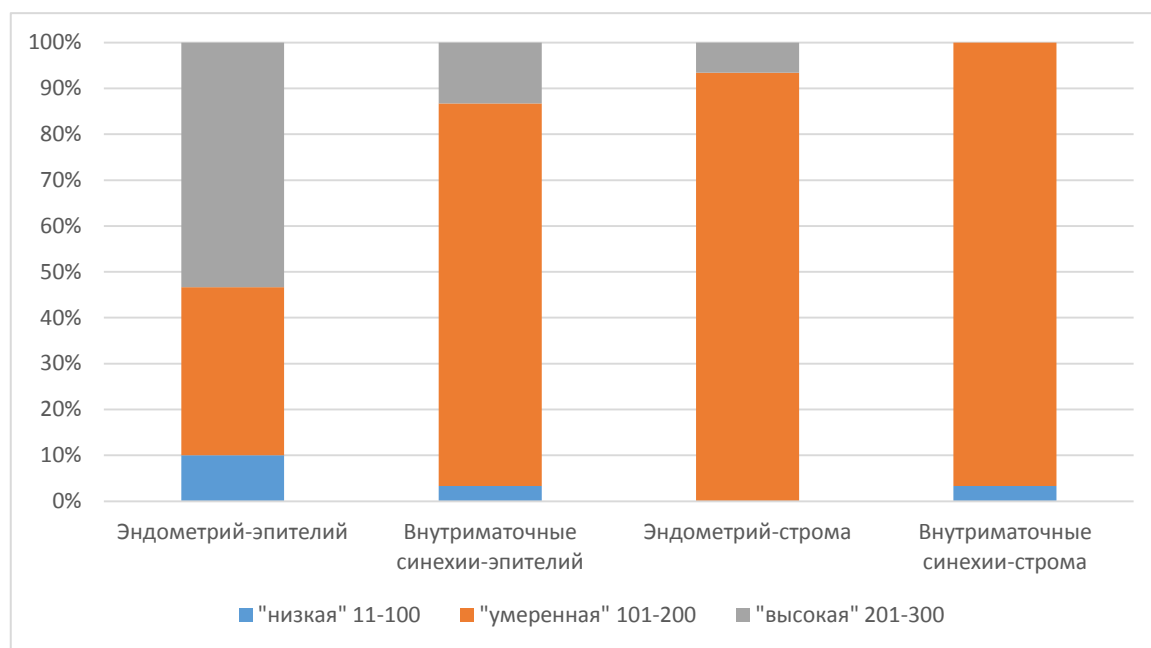


Рисунок 29. Уровень экспрессии PgR в ядрах клеток эпителия и стромы эндометрия и внутриматочных синехий

Детальная оценка уровня экспрессии ER выявила, что в большинстве случаев отмечена умеренная экспрессия (от 101 до 200): 86,6% случаев эпителия желез внутриматочных синехий, 76,6% случаев эпителия желез эндометрия, 80% случаев стромы внутриматочных синехий. Высокая экспрессия (от 201 до 300) ER выявлена в 70% случаев эпителия желез эндометрия, тогда как низкой экспрессии (от 0 до 10) ER в проведенном нами исследовании не выявлено (рис. 30).

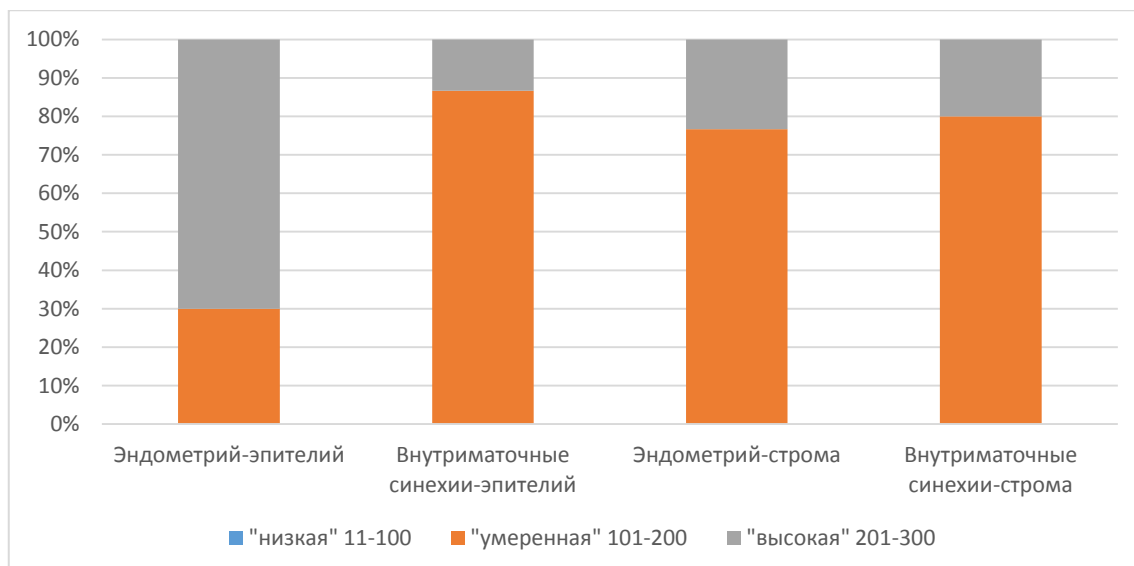


Рисунок 30. Уровень экспрессии ER в ядрах эпителия и стромы эндометрия и внутриматочных синехий.

Таким образом, полученные нами данные ИГХ-исследования свидетельствуют о том, что патологические изменения эндометрия в 3-й группе более выражены, чем в 1-й и 2-й группах, что характерно как для эпителиального, так и для стромального компонента. Повышение уровня маркеров ER и PgR в отдельных случаях, а также сохраненное соотношение экспрессии в 3-й группе в пролиферативную фазу цикла, свидетельствует о компенсаторной реакции сохраненного эндометрия. Наиболее выраженные изменения в синехиях касаются эпителия желез как более восприимчивого компонента с патологическими изменениями, что может говорить о нарушениях рецептивности эпителиального компонента. Кроме того, согласно данным ИГХ-исследования нецелесообразно деление синехий на 1 и 2 группы ввиду отсутствия четких критериев.

4.9 Результаты транскриптомного анализа биоптатов эндометрия

В ходе проведенного исследования, при сравнении экспрессии генов эндометрия в фазу пролиферации у женщин основной группы и группы сравнения, которую составляли условно здоровые женщины,

обратившиеся в стационар для хирургического лечения с диагнозом бесплодие, установлено, что в группе женщин с внутриматочными синехиями наблюдалось повышение уровня экспрессии мРНК 9 генов и понижение уровня экспрессии 2-х генов (Таблица 25).

Таблица 25 - Изменение уровня мРНК генов в эндометрии в пролиферативную фазу у женщин с внутриматочными синехиями по сравнению с эндометрием условно здоровых женщин

Обозначение	Название гена	Изменение уровня мРНК	р-критерий ANOVA
S100A8	кальций-связывающий белок S100 A8	10,94	0,000443
HBB	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 ретикулула	4,69	0,008723
AQP9	аквапорин-9	4,67	0,000299
MNDA	ядерный антиген дифференцировки миелодных клеток	3,81	0,001250
TUBA3E	α 3е-тубулин	3,58	0,016996
FCGR3B	низкоафинный рецептор IIIb Fc-фрагмента иммуноглобулинов класса G	3,03	0,000820
PTPRC	protein tyrosine phosphatase, receptor type, C	2,99	0,006403
EVI2B	ecotropic viral integration site 2B	2,87	0,001823
G0S2	G0/G1switch 2	2,63	0,015966
CCDC75	coiled-coil domain containing 75	2,56	0,033545
KCNJ15	potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 15	2,52	0,004079
SRGN	Serglycin	2,47	0,013029
HRSP12	heat-responsive protein 12	2,46	0,019692
ZNF670	zinc finger protein 670; ZNF670-ZNF695 readthrough	2,44	0,028059
MMP23B	matrix metalloproteinase 23B; matrix metalloproteinase 23A (pseudogene)	2,37	0,016880
CXCR2P1	chemokine (C-X-C motif) receptor 2 pseudogene 1; chemokine (C-X-C motif) receptor 1; chemokine (C-X-C motif) receptor 2	2,33	0,003426
BCL2A1	BCL2-related protein A1; suppressor of tumorigenicity 20	2,33	0,012918

LRRIQ1	leucine-rich repeats and IQ motif containing 1	2,33	0,031127
NCF2	neutrophil cytosolic factor 2	2,28	0,001528
CKS2	CDC28 protein kinase regulatory subunit 2	2,27	0,047941
PAGE4	P antigen family, member 4 (prostate associated)	2,26	0,021161
FYB	FYN binding protein	2,24	0,009587
RGS18	regulator of G-protein signaling 18	2,24	0,032678
SNCA	synuclein, alpha (non A4 component of amyloid precursor)	2,22	0,034520
SELL	selectin L	2,21	0,000038
ACN9	ACN9 homolog (<i>S. cerevisiae</i>)	2,19	0,033760
IGSF6	immunoglobulin superfamily, member 6; methyltransferase like 9	2,18	0,004089
FCGR2A	Fc fragment of IgG, low affinity IIa, receptor (CD32); Fc fragment of IgG, low affinity IIc, receptor for (CD32) (gene/pseudogene)	2,18	0,006926
CLEC4E	C-type lectin domain family 4, member E	2,18	0,043848
C3	complement component 3	2,16	0,040962
UBXN8	UBX domain protein 8	2,12	0,037489
KIF14	kinesin family member 14	2,09	0,041514
S100A9	S100 calcium binding protein A9	2,08	0,009892
LOC147727	uncharacterized LOC147727	2,07	0,010952
AMICA1	adhesion molecule, interacts with CXADR antigen 1	2,06	0,025676
TYW1B	tRNA-yW synthesizing protein 1 homolog B (<i>S. cerevisiae</i>)	2,04	0,031107
GMFG	glia maturation factor, gamma	2,01	0,003841
BORA	bora, aurora kinase A activator; DIS3 mitotic control homolog (<i>S. cerevisiae</i>)	2,01	0,035365
FH	fumarate hydratase; diacylglycerol kinase, eta	2,01	0,043505
LOC100131541	uncharacterized LOC100131541	-2,04	0,027498
HGSNAT	heparan-alpha-glucosaminide N-acetyltransferase; methyltransferase like 21A;	-2,04	0,029406
GSTT1	glutathione S-transferase theta 1	-2,07	0,029359
TAF1A	TATA box binding protein (TBP)-associated factor, RNA polymerase I, A, 48kDa	-2,07	0,035149
LPAR3	lysophosphatidic acid receptor 3	-2,07	0,047973
GPR63	G protein-coupled receptor 63	-2,08	0,010235
ZBTB20	zinc finger and BTB domain containing 20	-2,09	0,035617
MYADM	myeloid-associated differentiation marker	-2,11	0,017034

CSH2	chorionic somatomammotropin hormone 2; chorionic somatomammotropin hormone 1 (placental lactogen); growth hormone 2; chorionic somatomammotropin hormone-like 1	-2,13	0,012054
CPN1	carboxypeptidase N, polypeptide 1	-2,23	0,031948
OR4M2	olfactory receptor, family 4, subfamily M, member 2; olfactory receptor, family 4, subfamily M, member 1	-2,25	0,001051
FKBP1A	FK506 binding protein 1A, 12kDa; uncharacterized LOC100507495; FK506 binding protein 1A, 12kDa pseudogene 1; FK506 binding protein 1C	-2,28	0,027838
FN1	fibronectin 1	-2,4	0,001042
TMEM185B	transmembrane protein 185B	-2,75	0,037710
OR10G9	olfactory receptor, family 10, subfamily G, member 9	-2,76	0,009954
CILP	cartilage intermediate layer protein, nucleotide pyrophosphohydrolase	-2,8	0,017932
PTGDS	простагландин-D2-синтаза	-2,9	0,001476
NTRK3	нейротрофический рецептор тирозинкиназы 3-го типа	-3,04	0,040756

Таким образом, в результате сравнительного анализа выявлены различия в уровнях экспрессии следующих 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 ($p=0,001250$), α 3е-тубулина (TUBA3E) – повышение

экспрессии в 3,58 раз ($p=0,016996$), низкоаффинного 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 ($p=0,040756$).

Результаты иерархического кластерного анализа по 30 различно экспрессирующимся генам представлены на рисунке 31. Кластерный анализ генов выявил распределение по группам, которые значительно различаются по уровню экспрессии генов.

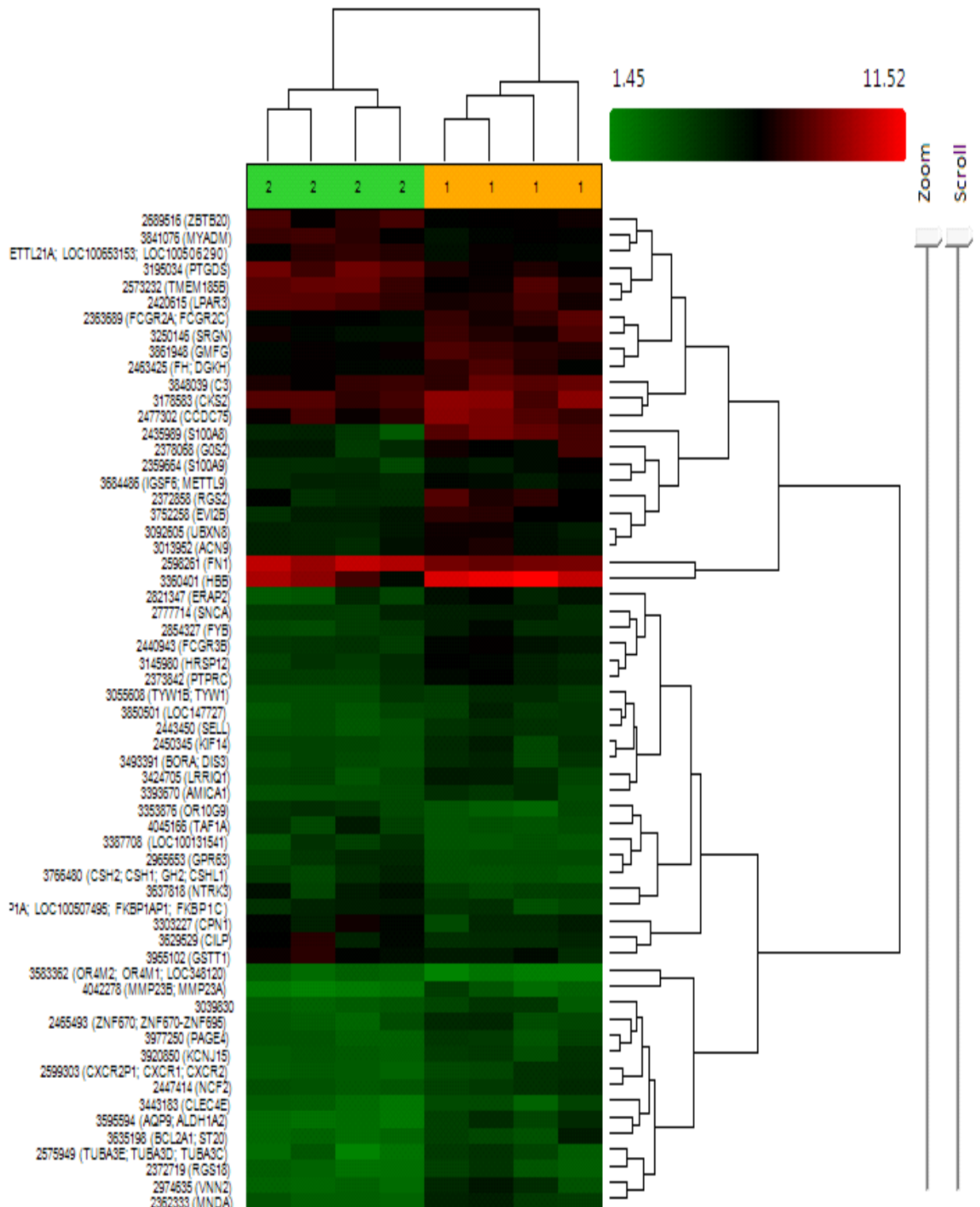


Рисунок 31. Иерархический кластерный анализ (Hierarchical cluster analysis) сравнения экспрессии генов в эндометрии женщин с внутриматочными синехиями и условно здоровых женщин

4.10. Биоинформатический анализ данных транскриптомного анализа

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 [190, 358].

Таблица 26 - Функциональная роль наиболее значимых маркеров, выявленных с помощью транскриптомного анализа

Иммунный ответ (GO:0006955)	MNDA, FCGR3B, S100A8, HBB, ERAP2, AQP9
Секреция (GO:0046903)	MNDA, FCGR3B, S100A8, HBB, AQP9
Клеточная реакция на стимул (GO:0051716)	MNDA, S100A8, HBB, ERAP2, AQP9
Активация нейтрофилов, участвующих в иммунном ответе (GO:0002283)	MNDA, FCGR3B, S100A8, HBB
Экзоцитоз (GO:0006887)	MNDA, FCGR3B, S100A8, HBB,

Данный сервис поддерживает актуальный перечень генов, их ключевых продуктов и свойств, а также составляет стандартизованное описание биологических функций и процессов с перечислением задействованных компонентов, благодаря чему возможно выявлять общие процессы, в которых задействованы интересующие гены и их группы.

Анализ генов, 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 (табл. 4.11.1; представлены процессы, в которых задействовано 4 и более генов). Как можно видеть, большинство обнаруженных генов (6 из 9) задействованы в процессах иммунного ответа, в том числе в активации нейтрофилов (а также ряде других аспектов функционирования нейтрофилов и гранулоцитов). Кроме того, ряд генов (4 из 9) задействованы также в экзоцитозе. Стоит отметить, что эти перечни пересекаются, что не должно вызывать удивления с учётом того общеизвестного факта, что одним из важнейших компонентов иммунного ответа является межклеточный сигналинг. Экзоцитоз же представляет собой один из механизмов доставки сигнальных молекул на поверхность клетки и во внеклеточное пространство [190, 358].

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Внутриматочные синехии, характеризующиеся полной или частичной облитерацией полости матки спайками различной степени выраженности, являются одной из причин нарушений репродуктивной функции у женщин детородного возраста [61,69,135,143,199,227,234,251,281,299,315]. Частота встречаемости внутриматочных синехий у женщин с нарушениями менструального цикла и неудачами реализации репродуктивной функции по данным разных источников колеблется от 2,8% до 45,5% [72,83,255]. В популяции женщин с вторичным бесплодием частота выявления внутриматочных синехий по данным гистероскопии составляет от 1,7% до 7% и может достигать 20% [72,209,273,296,299,346,352].

Клиническая симптоматика при данной патологии обусловлена локализацией и степенью тяжести процесса [227]. Основные симптомы представлены нарушениями менструального цикла, такими как гипоменорея, аменорея; хронической тазовой болью и облитерацией цервикального канала, с развитием гематометры [106,143,182,333]. Кроме того, характерны осложнения беременности, проявляющиеся невынашиванием беременности, угрозой прерывания беременности, аномалиями плацентации, значительно снижающими качество жизни и репродуктивный потенциал [278,329]. Особый интерес представляют варианты бессимптомного течения данного заболевания [352].

Вопросы этиологии внутриматочных синехий занимали умы многих исследователей с момента первого описания Генрихом Фритцем в 1894 году. Исторически наиболее распространенной причиной формирования спаек считался туберкулез, который практически исчез в развитых странах, а также шистосомоз, эндемичный только для определенных стран. Поэтому к настоящему времени, 2 этих фактора полностью замещены травматической этиологией [235, 312]. Так, исследования последних лет [157,214,240,322] связывают увеличение распространенности

внутриматочных синехий с повышением количества внутриматочных вмешательств. Однако роль инфекционного фактора остается дискуссионной [333]. Понимание патофизиологических механизмов, которые лежат в основе развития внутриматочных синехий, по мнению авторов, позволит определить являются ли внутриматочные синехии частью физиологического ремоделирования слизистой полости матки или их существование всегда патологично и должно коррелировать с локальными факторами, такими как эндометрит.

На современном этапе развития репродуктивной хирургии гистероскопический адгезиолизис по праву считается основным и первостепенным методом лечения внутриматочных синехий [255,278]. Однако высокая вероятность рецидива, несмотря на широкий арсенал предложенных методов лечения и профилактики [83,92,300,366], не может обеспечить эффективность выздоровления.

Таким образом, изучение молекулярно-биологических механизмов, происходящих в эндометриальной ткани в совокупности с клинической характеристикой пациенток с внутриматочными синехиями, представляет особый научный интерес.

В данном исследовании проведена оценка результатов обследования и комплексного лечения 248 пациенток репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями. Все пациентки разделены на 3 группы согласно гистероскопической классификации Американского общества фертильности. Средний возраст пациенток статистически значимо не различался и составил $33,7 \pm 4,8$ лет, что соответствует репродуктивному возрасту.

Анализ данных наследственного анамнеза, экстрагенитальной и гинекологической патологии не выявил статистически значимых различий в исследуемых группах. Следует отметить высокую частоту миомы матки, хронического эндометрита в исследуемых группах, что согласуется с

данными зарубежных исследований [106,135,143]. Оценка данных перенесенных оперативных вмешательств выявила высокую частоту диагностических выскабливаний слизистой полости матки, что соответствует данным Shenker, Margalio [333], а также большую частоту аппендэктомии в анамнезе.

Наиболее частой жалобой при обращении в нашем исследовании явилась жалоба на отсутствие беременности, которая в 1-й группе составляла 45,5% (75), во 2-й группе 47,5% (19), в 3-ей группе 41,9% (18). Вторыми по распространенности клиническими симптомами были болевой синдром, наблюдавшийся у 23,6% (39) пациенток 1-й группы, у 12,5% (5) пациенток 2-й группы, у 30,2%(13) пациенток 3-ей группы и невынашивание беременности у 18,8%(31) пациенток 1-й группы, 22,9% (5) пациенток 2-й группы, 4,7%(2) пациенток 3-й группы. В изученной нами литературе, процентное соотношение этих симптомов отличается в зависимости от многих факторов [333]. Значимое преобладание вторичного бесплодия в нашем исследовании над первичным, более выраженное в 3-ей группе, которое составило 53,5% и 4,7% соответственно, подтверждает результаты исследований зарубежных авторов [77]. Жалобы на невынашивание беременности в нашем исследовании отмечали 18,8%(31) пациенток 1-й группы, 22,9%(5) пациенток 2-й группы, 4,7%(2) пациенток 3-ей группы.

Диагностика внутриматочных синехий осуществляется с использованием эхографического исследования, гистеросальпингографии, магнитнорезонансной томографии. По данным Amin и соавт. [93] чувствительность метода варьирует от 0% до 97%, что подтверждено работами Fedele и Soares [226,344]. Высокая специфичность метода доказана работами многих исследователей, что обосновывает проведение эхографического исследования в качестве скринингового теста у женщин высокого риска развития внутриматочных синехий [227]. Ограничения использования гистеросальпингографии, связанные с радиационной

нагрузкой, инвазивностью процедуры и невозможностью проведения у пациенток с облитерацией цервикального канала, позволили нам использовать этот метод только у части пациенток. Однако в 8 случаях в 1-й группе у пациенток с I степенью внутриматочных синехий диагноз был впервые установлен при гистеросальпингографии, что подтверждает целесообразность метода для подтверждения диагноза.

Гистероскопический адгезиолизис является «золотым стандартом» лечения внутриматочных синехий. Выполнение его возможно под ультразвуковым, флюороскопическим и лапароскопическим контролем. В нашем исследовании у пациенток 3-ей группы, а также при наличии гинекологической патологии, требующей хирургического лечения, гистероскопия выполнялась под лапароскопическим контролем. В исследовании Roy и соавт.[312], включавшем 89 бесплодных пациенток с диагнозом синдром Ашермана, гистероскопический адгезиолизис проводился также под лапароскопическим контролем, что, по мнению исследователей, позволяет выявить имеющиеся границы спаечного процесса, а также устранить другие возможные причины бесплодия. Однако, в 2-х случаях из 89 произошла перфорация матки. В исследовании Yamamoto и соавт.[208], 27 пациенток с синдромом Ашермана были прооперированы без лапароскопического и флюороскопического контроля, однако эффективность лечения не отличалась от данных Roy и соавт., кроме того не зафиксировано ни одного случая перфорации матки. Таким образом, гистероскопический адгезиолизис под лапароскопическим или флюороскопическим контролем не является необходимым условием для снижения риска перфорации матки, что сообщалось и в работе Fedele [226].

Для рассечения внутриматочных синехий под гистероскопической визуализацией используется множество различных методик. Так, в нашем исследовании мы сравнили эффективность механической и электрической

энергии по частоте рецидива и частоте наступления беременности. В подгруппах женщин, прооперированных с использованием механической энергии частота рецидива составила 25% (10) и 32,5% (14), что было меньше, чем у женщин, прооперированных с использованием электрической энергии, – 27,5% (11) и 37,2% (16); частота наступления беременности имела обратную зависимость, – 27,5% (11) и 16,2% (7) при использовании механической энергии; 20% (8) и 9,3% (4) при использовании электрической энергии. Полученные нами данные согласуются с данными мировой литературы [35,56,130,151,152,201,210,242,253,304,330].

Описано множество факторов, которые влияют на результат хирургического лечения внутриматочных синехий [106,182,312,381]. По данным Valle и соавт. [381], у 81 пациентки с синдромом Ашермана частота наступления беременности после хирургического лечения составила при легкой степени 93%, средней степени 78,3%, тяжелой степени 53%, что позволило авторам предположить зависимость частоты наступления беременности от исходной степени тяжести процесса. При этом ими была предложена собственная классификация внутриматочных синехий, основанная на оценке структуры фиброзной ткани. Thomson и соавт. [186] сообщали о 30 пациентках с синдромом Ашермана после гистероскопического адгезиолизиса под флюороскопическим контролем, у которых частота наступления беременности составила при легкой степени 66%, при средней степени 43%, при тяжелой степени 57%. По их данным, степень тяжести внутриматочных синехий не влияет на наступление беременности, что подтвердилось в работе Yamamoto [208]. Полученные нами результаты согласуются с данными Valle и свидетельствуют о наличии прямой зависимости репродуктивных исходов от степени тяжести процесса.

Оценка менструальной функции после оперативного лечения позволяет охарактеризовать степень сохранности эндометрия. В нашем

исследовании восстановление менструальной функции при гипоменорее произошло у 78% пациенток 1-й группы, у 62,5% пациенток 2-й группы, у 60% пациенток 3-ей группы. По данным Yu и соавт. [182], у 109 пациенток с синдромом Ашермана после гистероскопического адгезиолизиса частота наступления беременности у пациенток с аменореей составила 18,2%, у пациенток с восстановленной менструальной функцией – 50%.

Высокая частота рецидива при внутриматочных синехиях обуславливает необходимость разработки и применения эффективных методов профилактики. Несмотря на большое количество предложенных вариантов лечения, единого мнения относительно ведения послеоперационного периода после хирургического адгезиолизиса нет. Использование гормональной терапии с целью улучшения пролиферативной активности эндометрия и профилактики рецидива внутриматочных синехий описано в публикациях многих исследователей, однако рекомендации по времени назначения и используемой дозе препаратов варьируют. По данным Myers и соавт. [271] предоперационная терапия эстрогенами может стимулировать пролиферацию эндометрия и тем самым облегчить разрушение синехий при гистероскопическом адгезиолизисе. В то же время, по данным Romer и соавторов, предоперационная терапия эстрогенами не имела эффекта [324]. Немногочисленность этих исследований и отсутствие доказательной базы позволили нам не использовать предоперационную терапию эстрогенами в нашем исследовании.

Использование послеоперационной гормональной терапии ведет своё начало с наблюдения Schenker и Margalioth [332], которые отметили быстрый рост эндометрия на фоне проводимого лечения. По данным Wood и Pena [161] использование эстрогенов ускоряет регенерацию эндометрия и способствует эпителизации поврежденных поверхностей, а, следовательно, снижает вероятность повторного формирования спаек.

Большинство исследователей обосновывают необходимость эстроген-гестагенной терапии ввиду высокой вероятности побочных эффектов при монотерапии эстрогенами. В нашем исследовании, использование сочетанной эстроген-гестагенной гормональной терапии согласовывалось с работами Robinson, Orhue, Amer, Pabuccu, Yu, March, Salma [92,161,182,212,279,320,329]. Основным нерешённым вопросом остаётся используемая доза эстрогенов: по данным различных авторов, доза эстрадиола и/или его производных варьирует от 2 до 12 мг [161].

Результаты публикаций, сравнивающих эффективность высоко- и низкодозированной гормональной терапии, неоднозначны, что позволило нам сопоставить эти варианты лечения на относительно однородных группах. Так, измерение толщины эндометрия и контрольная гистероскопия в нашем исследовании выявили значительное увеличение этого показателя по сравнению с дооперационными данными в обеих группах с незначительным его преобладанием ($p > 0,01$) в группе женщин, получавших высокодозированную гормональную терапию. Эти результаты, свидетельствующие об увеличении толщины эндометрия согласуются с данными Fahri [218], Malhotra [129], Chen и соавт. [132], однако следует отметить, что сравниваемые группы отличались по исходным характеристикам у всех исследователей. Улучшение менструальной функции в нашем исследовании произошло у 53,4% пациентов 2-й группы и у 65% пациентов 3-й группы, что подтверждает результаты исследования, в котором использование гормональной терапии в сочетании с другими методами профилактики приводит к восстановлению менструальной функции в 63,8% и более случаев [161]. Кроме того, сравнение использования комплексного лечения, которое включало сочетание антибактериальной, гормональной терапии с применением физических факторов с использованием монотерапии в подгруппах выявило повышение эффективности исходов лечения, что подтверждает результаты работ Taylor, Cumming [352].

Использование внутриматочных средств было предложено многими авторами как широко доступный и эффективный метод профилактики внутриматочных синехий [348]. Однако исследования по сравнительной оценке применения внутриматочных средств и гормональной терапии противоречивы [83].

В исследованиях последних лет сообщалось об эффективности контрольной гистероскопии в качестве метода профилактики внутриматочных синехий. В частности, использование офисной гистероскопии в работе Robinson [320] восстановило менструальную функцию у 95% пациентов, частота наступления беременности составила 70%. В нашем исследовании, использование контрольной гистероскопии позволило улучшить менструальную функцию у пациенток 2-й и 3-ей группы, что было сопоставимо с результатами других исследований.

Изучение репродуктивных исходов в нашем исследовании ограничено малым промежутком времени динамического наблюдения от момента повторного оперативного вмешательства, однако получены положительные результаты, которые схожи с данными мировой литературы: частота наступления беременности в 1-й группе составила 71,5% (113), во 2-й группе 48,7% (19), в 3-ей группе 27,5% (11). Так, по данным Panayotidis [227], различная вариабельность репродуктивных исходов зависит от множества факторов, в том числе от возраста пациенток. У женщин моложе 35 лет частота наступления беременности при синдроме Ашермана составляет 62% по данным Capella-Alouc [200], 66% по данным Fernandez [184], когда как у женщин старше 35 лет частота наступления беременности значительно ниже и составляет от 16% по данным Capella-Alouc [200], до 23% по данным Fernandez [184]. Общая частота наступления беременности в нашем исследовании составила 60,3%, тогда как по данным Xiao и соавт. [172] 66,1%, по данным Bhandari [313] 52,2%, по данным Yu [182] 59%, по данным Roy [312] 61%.

Морфологическая характеристика внутриматочных синехий на основании сопоставления гистероскопических данных степени тяжести процесса по классификации Американского Общества Фертильности (1988) в нашем исследовании выявила значительное замещение патологически неизменённого эндометрия фиброзной тканью, особенно у пациенток группы III.

Понятие рецептивности эндометрия стало широко внедряться в научную литературу с 50-х годов прошлого века, однако детальное рассмотрение этого понятия известно во многих философских учениях. Кант считал, что рецептивность заключается «в способности [субъекта] быть аффицируемым объектами», что говорит о том, что полученная при этом информация меняет сам объект. Различные уровни регуляции этого процесса – генетические, протеомные, гистологические, – говорят о его многогранности и подтверждают необходимость комплексной оценки параметров функционирования эндометрия. В то же время нельзя не принимать во внимание влияние патологических процессов на параметры тонкой настройки [23,40,51,71,74].

Рецепторы эстрогена и прогестерона, широко представленные на слизистой оболочке полости матки, выполняют важную роль в регуляции функции репродуктивной системы. После связывания рецепторов ER и PgR с гормонами происходит активация сигнальных путей для инициации экспрессии генов и клеточной дифференцировки, столь необходимых для нормального функционирования эндометрия [100]. В нашем исследовании нами выявлены изменения рецептивности эндометрия у женщин с внутриматочными синехиями (повышение уровня экспрессии ER и снижение уровня экспрессии PgR в ядрах эпителия желез и стромы) по сравнению с контрольной группой, что согласуется с данными Gan и соавт. [178]. 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, более высокая экспрессия рецепторов ER в строме эндометрия женщин с внутриматочными синехиями по сравнению со стромой эндометрия условно здоровых женщин, обосновывает трофическое паракринное взаимодействие между клетками стромы и эпителия [57].

Низкая экспрессия рецепторов прогестерона в эпителии и строме внутриматочных синехий и в эндометрии женщин с внутриматочными синехиями по сравнению с эндометрием условно здоровых женщин объясняет низкую чувствительность к гестагенам. В тоже время в нашем исследовании выявлено достоверное снижение экспрессии прогестероновых рецепторов в эпителии желёз 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.

По данным Шуршалиной А.В. [75] при хроническом эндометрите выявлено усиление более чем в 2 раза экспрессии рецепторов к ER и PgR в ядрах клеток железистого эпителия по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$); тенденция к усилению экспрессии рецепторов отмечена также в клетках стромы ($p > 0,05$). Эти данные согласуются с результатами Котикова А.Р. [49], согласно которым сниженная чувствительность эндометрия к прогестерону при хроническом эндометрите является возможным механизмом нарушения репродуктивной функции за счет влияния хронического воспалительного процесса в клетках желез и стромы на возможность снижения рецепторов PgR и в меньшей степени, – ER.

В то же время в исследовании Таболовой В.К. [68] при изучении состояния рецепторного статуса эндометрия пациенток с хроническим эндометритом статистически значимых различий между экспрессией ER и PgR рецепторов в строме и железах у пациенток основной и контрольной групп не было выявлено. По данным Бессмертной В.С. [17] рецепция к

половым стероидным гормонам в группах с различными формами бесплодия не проявляла существенных особенностей, что объясняется разнородностью групп сформированных на клинической основе. Структурный анализ причин бесплодия выявил наибольшие отклонения в рецептивности при гиперплазии эндометрия, - до 3 раз превышала показатели группы контроля в железах эндометрия. При НЛФ отмечалась повышенная экспрессия ER как в железах, так и в строме, когда как экспрессия PgR была выше в железах и ниже,- в строме. Наиболее низкие показатели PgR выявлены в железах и строме при полипе эндометрия, однако экспрессия ER и в железах и строме была высокой, что автор объясняет неадекватной рецептивностью при закономерном повреждении его при хроническом воспалении.

К сожалению, наличие немногочисленных данных в мировой литературе о рецепции стероидных гормонов в эндометрии женщин с внутриматочными синехиями не позволяет нам провести полноценный сравнительный анализ, однако оценка рецептивности позволит подойти к назначению гормональной терапии более обосновано, с учётом доз, длительности применения и времени начала лечения. Так по данным Котикова А.Р. [48] воспаление при хроническом эндометрите способствует нарушению синтеза рецепторов PgR и ER, что предполагает эффективность дополнительного назначения гормональной терапии эстрогенами. Значительное снижение экспрессии ER и PgR, понижение пролиферативной активности, активация апоптоза, выявленные Чернуха Г.Е. и др. [54], рассматриваются авторами как патофизиологические механизмы действия микронизированного прогестерона при гиперплазии эндометрия.

Принимая во внимание влияние хронического воспалительного процесса в эндометрии на формирование выраженных изменений структуры ткани, приводящей к нарушениям пролиферации и циклической трансформации, что препятствует нормальной имплантации и

плацентации, возникает необходимость патогенетически обоснованной терапии [75]. По наблюдениям Железнова Б.И. [38] у каждой 5-й пациентки с хроническим эндометритом не происходит секреторного превращения эндометрия, что обусловлено, по мнению автора, грубыми структурными и дистрофическими изменениями в слизистой оболочке полости матки, которые приводят к устранению действия стероидных гормонов, в частности прогестерона. Очаговый фиброз стромы, распространенные склеротические изменения кровеносных сосудов делают эндометрий нереактивным, неполноценным для связывания стероидных гормонов со специфическими рецепторами. Таким образом, принимая во внимание результаты предыдущих исследований и полученные нами данные, можно заключить, что парадоксальные изменения в эндометрии и внутриматочных синехиях связаны с изменённым соотношением стромального и железистого компонентов. В то же время, полученные нами данные в отношении рецидивов соотносятся с данными ИГХ-исследования, – компенсаторное повышение рецептивности объясняет значительное снижение числа рецидивов в группе 1 без гормональной терапии. В группе 2, где изменения рецептивности более выражены, мы рекомендуем гормональную терапию. В группе III, где частота рецидива высокая, а изменения рецептивности значительны, целесообразна комплексная терапия.

Внедрение альтернативных малоинвазивных методов диагностики с целью повышения результативности исходов комплексного лечения и профилактики заболевания является необходимым условием развития медицины и здравоохранения. Для создания таких моделей диагностики необходимо знание молекулярно-биологических процессов, которые являются основополагающими в развитии того или иного заболевания. Исследования последних лет подтверждают, что изучение состава генома, процессов экспрессии и транскрипции отдельных генов, является

обоснованным и необходимым условием при ряде заболеваний [41,170,181]. В доступной литературе, мы не обнаружили работ по высокопроизводительному секвенированию и гибридизации на чипах при внутриматочных синехиях, что послужило основанием для проведения нами данного исследования. Полученные нами данные с использованием чипов Human Exon ST Array 2.0 позволили выделить ряд генов, уровень мРНК которых значительно отличался от мРНК условно здоровых женщин:

S100A8 S100 calcium binding protein A8

HBB hemoglobin, beta

VNN2 vanin 2

RGS2 regulator of G-protein signaling 2

ERAP2 endoplasmic reticulum aminopeptidase 2

AQP9 aquaporin 9; aldehyde dehydrogenase 1 family, member A

MNDA myeloid cell nuclear differentiation antigen

TUBA3E tubulin, alpha 3e

FCGR3B Fc fragment of Ig G, low affinity IIIb, receptor

PTGDS prostaglandin D2 synthase

NTRK3 neurotrophic tyrosine kinase, receptor, type 3

Ген кальций-связывающего протеина (S100A8) также известный как кальпротектин, представляет собой антимикробный пептид, выявленный при процессах заживления ран у людей и мышей [355,391]. Этот белок имеет известные функции в иммунном ответе и выступает в качестве молекулярного фрагмента, ассоциированного с повреждением, который сигнализирует через рецепторы о конечных продуктах гликирования, действуя как эндогенный лиганд для толл-подобного рецептора 4 (TLR4) [328,334]. Представленность гена S100A8 особенно выражена в миелоидных клетках, с высоким содержанием белка в цитоплазме нейтрофилов и моноцитов [216]. Повышение экспрессии кальций-связывающего протеина выявлена при иммунной активации и воспалении

при различных заболеваниях, в том числе при сахарном диабете, ожирении, сердечно-сосудистых заболеваниях, артрите, раке, панкреатите, псориазе, воспалительных заболеваниях кишечника и болезнетворных инфекциях [177]. В работах Trostrup и др. отмечено снижение концентрации S100A8 по неизвестным причинам как при незаживающих язвах вен нижних конечностей, так и при открытых грануляционных заживающих ранах при диабетической стопе и нейропатических язвенных поражениях [134,325,326]. S100A8 составляет структуру до 60% всех полиморфноядерных нейтрофилов, обладая антимикробной активностью в отношении *Eschericia coli*, *Klebsiella* и *Staphylococcus spp.* в концентрации 64-256 мг/л *in vitro* [98]. При гиперпролиферативных кожных заболеваниях, таких как псориаз, отмечена повышенная экспрессия S100A8, и, авторы отмечают о редкости инфекций кожи у данной группы пациенток [327]. Кроме того, отмечены выраженное антимикробное действие S100A8 в присутствии *Pseudomonas aeruginosa*, а также высокий регенеративный потенциал [134]. Эта двойственность свойств позволила авторам рассматривать кальций-связывающий протеин в качестве компонента индивидуальной вспомогательной иммунотерапии в будущих исследованиях.

Известная функция гемоглобина бета (Hb β) – как белка, транспортирующего O₂ и CO₂ на эритроидных клетках в последнее десятилетие подвергается дискуссии. Помимо эритроцитов, была доказана продукция гемоглобина активированными макрофагами, клетками хрусталика глаза и альвеолярными эпителиальными клетками [181,203], что в свою очередь послужило основой защитной функции Hb β от окислительного стресса [138,198]. Глобальный анализ экспрессии генов, проведенный Dassen и соавторами, выявил, что в эндометрии женщин происходит выраженная экспрессия различных видов семейства гена

гемоглобина (гемоглобинов А, В, D и G) [200]. Кроме того, выраженная экспрессия гемоглобина В выявлена и в окне имплантации [266].

Ванин 2 (VNN2) – белок, состоящий из пептидных и гидрофобных областей, которые необходимы для соединения с гликозилфосфатидилинозитолом и последующего прикрепления к клеточной мембране. В тканях млекопитающих, VNN2 является единственным известным источником активности пантотеиназы, которая участвует в гидролизе пантотеина для создания пантотеновой кислоты (также называемая витамином В5 или пантотенат) и цистамина [249,384]. Функциональные исследования сообщают, что пантотеновая кислота играет важную роль в защите клеток от окислительного повреждения за счет увеличения содержания глутатиона [390]. Она является важнейшим субстратом для синтеза коэнзима а - кофактора, участвующего в нескольких биологических процессах, таких как синтез жирных кислот, необходимых для производства стероидных гормонов и окисления пирувата в качестве топлива для цикла лимонной кислоты [368]. Цистамин является мощным антиоксидантом, который защищает клетки от окислительного стресса при сахарном диабете 1 типа в островковых клетках [111, 269]. VNN1 также известно способствует поддержанию воспаления частично путем ингибирования пролиферации пероксисом-тиазолидиндионом-активированного рецептора-с, тем самым вызывая увеличение экспрессии цитокинов и хемокинов при воспалительной реакции [170,269,383]. Интересно, что дефицит VNN1 выявлен защитным при воспалении и травме кишечника [383]. Кроме того, отмечена функциональная роль VNN1 в регуляции клеточной адгезии в процессе миграции гемопоэтических клеток в тимус, а VNN2 был вовлечен в адгезию тромбоцитов и миграцию в лимфатических узлах [95,382]. Не исключаются предполагаемые функции Ванина в процессах канцерогенеза, при псориазе и сердечно-сосудистых заболеваниях [197]. Выявлена экспрессия VNN1 и VNN2 в тканях почек, селезенки, а также в лейкоцитах

[95,378]. Кроме участия VNN2 в воспалении, оксидативном стрессе и миграции лейкоцитов, в работе Sayasith и соавт. отмечено экспериментальное гонадотропин-зависимое повышение экспрессии в фолликулярной жидкости коров в предовуляторную фазу, что рассматривается авторами как защитная реакция клеток гранулезы на предшествующий «воспалительный фон» процесса овуляции [331].

Регулятор передачи сигналов G-белка 2 (RGS2) представлен доменом, который активирует гуанозин-трифосфатазу (гтф-аза) через α-субъединицу белок-связывающего рецептора G и тем самым влияет на скорость его дезактивации [317,347,393]. Дефицит RGS2 у мышей предполагал нормальную фертильность [308]. Экспрессия RGS2 в клетках гранулезы крыс была вызвана введением хорионического гонадотропина человека (хгч) [179], а регуляция RGS2 в клетках гранулезы мышей и женщин подавлялась транскрипцией 2 субъединицы цитохромоксидазы (COX2), – таргетного гена, который снижает концентрацию ХГЧ [307]. Анализ на микрочипах выявил, что Rgs2 является одним из генов, который регулируется Гонадотропин-рилизинг-гормоном (Гнрг) [195]. Экспрессия RGS2 в фолликулярных клетках явилась результатом переноса эмбрионов, предполагая, что RGS представляет собой потенциальный биомаркер, ответственный за развитие яйцеклетки и пролонгирование беременности [193,194]. В работе Huang и соавт. [180] повышение экспрессии RGS2 в эндометриальных стромальных клетках было выявлено на протяжении всего периимплантационного периода и не зависело от наличия эмбриона и уровней эстрогенов и прогестерона, что позволило авторам предположить участие RGS2 в механизмах местной иммунорегуляции (см.рис.32,33). В исследовании Karppanen и соавт.[96] выявлена ассоциация RGS2 с развитием преэклампсии у женщин с избыточной массой тела.

Аминопептидаза-2 эндоплазматического ретикулума (ERAP2) играет одну из важных ролей в функционировании главного комплекса гистосовместимости: создание пептидов нужной длины и последовательности из деградированных белков, проникших в эндоплазматический ретикулум, с последующей презентацией на своей поверхности [112]. Джонсон и соавт. [357] выявили, что аминопептидаза-2 эндоплазматического ретикулума (ERAP2) ассоциирована с преэклампсией в этнических группах Австралии и Новой Зеландии, а также Норвегии. В каждой из изученных ими групп обнаружены различные полиморфизмы генов. Синтез ERAP2 осуществляется синцитиотрофобластом и представляет собой член подсемейства окситоциназы аминопептидаз M1, которые играют важную роль в поддержании нормальной беременности [89,91,377]. Кроме того, известна роль ERAP2 в регуляции артериального давления, продукции провоспалительных цитокинов, иммунном ответе [206,267,309,351,377]. Измененная экспрессия ERAP2 в первом триместре беременности предполагает развитие преэклампсии в последующем [90].

Аквапорин 9 (AQP9) является неотъемлемым белком плазматической мембраны, который осуществляет функцию транспорта воды. Белки этого семейства были идентифицированы более 15 лет назад [295]. Присутствие аквапоринов в женской репродуктивной системе было подтверждено опытами на мышах. AQP9 принимает участие в притоке воды в фолликулы яичника через механизмы трансцеллюлярного транспорта [389]. Иммуногистохимический анализ выявил экспрессию AQP9 эпителиальными клетками маточных труб у мышей [310]. В работе Skowronski уровень экспрессии AQP9 не менялся со 2-4 по 10-12 дни менструального цикла, однако отмечалось повышение экспрессии на 14-16 и 18-20 дни и на ранних сроках беременности [342]. Кроме того, повышение экспрессии AQP9 коррелировало с высокими значениями хорионического гонадотропина (ХГЧ) при преэклампсии [204] (см.рис.34).

Ядерный дифференцировочный антиген миелоидной клетки (MNDА) является представителем семейства интерферон-регулируемых генов, выявленных у человека и мышей. Экспрессия ограниченным паттерном гемопоэтических клеток стала основой для идентификации MNDА, что подтвердилось при изучении нормальных и опухолевых клеток и явилось уникальным свойством генов этого подсемейства. Кроме того, анализ выявил наличие MNDА в миелобластах и на более поздних стадиях развития миеломоноцитарной клетки, включая моноциты периферической крови и гранулоциты, в том числе на участках воспаления, за исключением гистиоцитов. Участие MNDА в регуляции экспрессии гомолога протонного белка (DLK1), позволило предположить, что этот антиген является модулятором транскрипции факторов, опосредующих апоптоз [119]. Регулирование содержания MNDА в цитоплазме клеток при сепсисе в сторону снижения его концентрации по данным Milot и соавт. [264] приводит к угнетению апоптоза, следовательно это может явиться предпосылкой для лечения сепсиса и других воспалительных процессов.

Фрагмент иммуноглобулина G с низкой чувствительностью к рецепторам 3В (FCGR3В) представляет собой ген, сгруппированный в хромосоме 1 локуса q23-24, проявляющий аллельный полиморфизм. Fc рецепторы Ig G играют важную роль медиаторов между гуморальной и клеточной регуляцией иммунного ответа [175]. Антитела к FcyRIIIb-полиморфным антигенам HNA1a, HNA1b, HNA1c участвуют в процессе аутоиммунной нейтропении, нейтропении у новорожденных, а также при остром повреждении лёгкого при переливании крови [123,236]. Расположение Fc рецептора 3В в FCGR-гене кластера полиморфных генов подразумевает вовлечение его в задействование и активацию полиморфноядерных нейтрофилов к зонам воспаления. Кроме того, различные вариации FCGR3В ассоциированы с такими заболеваниями, как ревматоидный артрит, язвенный колит, гломерулонефрит [176].

Гены с пониженным уровнем экспрессии в пролиферативном эндометрии у пациенток с внутриматочными синехиями, выявленные в нашем исследовании: PTGDS, NTRK3,- отличались невысокими уровнями значений отклонения от нормы, что позволяет нам не рассматривать их в качестве потенциальных перспективных биомаркеров.

Полученные в нашем исследовании данные с помощью биоинформатического анализа позволяют предположить, что одной из причин развития внутриматочных синехий является отклонение в протекании межклеточного взаимодействия у таких пациенток. Возможно, это может быть связано с внутриматочной инфекцией, ответ на которую приводит к развитию спаечного процесса. Также можно предположить, что у пациенток с внутриматочными синехиями отличаются параметры «тонкой настройки» иммунной системы, что — само по себе либо на фоне внутриматочной инфекции и/или (микро)травм эндометрия — приводит к патологическому процессу в эндометрии. Это, наряду с данными Taylor [352] подтверждает необходимость антибактериальной терапии у пациенток с внутриматочными синехиями.

Следует отметить, что анализ различий в представленности транскриптов в ходе данной работы проведён для небольшого количества образцов. Следствием этого может являться неполное выявление всех действительно участвующих в процессе формирования синехий генов. Кроме того, если этот процесс обусловлен несколькими причинами (что также нельзя исключить на основании имеющихся данных), то использованная выборка не позволит получить статистически значимые данные при проведении кластерного анализа. Следовательно, выявить несколько групп в рамках основной группы не удастся. Если это действительно так, то проведённый анализ представляет собой усреднение нескольких различных групп данных. Решение этого вопроса требует проведения дополнительного исследования на более широкой выборке.

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 СОКРАЩЕНИЙ

АТ	– антитело
БВ	– бактериальный вагинит
ВКМ	– внеклеточный матрикс
ВМС	– внутриматочная спираль
ВМК	– внутриматочный контрацептив
ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения
ВРТ	– вспомогательные репродуктивные технологии
ГС	– гистероскопия
ГнРГ	– гонадотропин-рилизинг-гормон
ДАБ	– диаминобензидин
ДВ	– диагностическое выскабливание слизистой полости матки
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ИГХ	– иммуногистохимическое исследование
КТР-лазер	– калий-фосфат-титанил лазер
МРТ	– магнитно-резонансная томография
мРНК	– матричная рибонуклеиновая кислота
МСК	– мезенхимальные стволовые клетки
НЛФ	– недостаточность лютеиновой фазы
ОТ-ПЦР	– полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией
ПТРК	– ретиноевая кислота
РДВ	– раздельное диагностическое выскабливание цервикального канала и стенок полости матки
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХГЧ	– хорионический гонадотропин человека
ЭДТА	– этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭКО	– экстракорпоральное оплодотворение

ЭСК	– эмбриональные стволовые клетки
ADAM	– трансмембранный белок
AQP9	– аквапорин 9
ATRA	– трансретиноевая кислота
CCN2	– фактор роста соединительной ткани
CD	– кластер дифференцировки
CDH2	– N-кадгерин
COL	– коллаген
COX2	– субъединица цитохромоксидазы 2
CTGF/CCN2	– фактор роста соединительной ткани
DLK1	– гомолог протонного белка
ER	– эстрогеновые рецепторы
ERAP2	– аминопептидаза-2 эндоплазматического ретикулама
FCGR3B	– фрагмент иммуноглобулина G с низкой чувствительностью к рецепторам 3B
HBB	– гемоглобин
IL	– интерлейкин
LAP	– пропептид
LIF	– лейкемия–ингибирующий фактор
MNDA	– ядерный дифференцировочный антиген миелоидной клетки
Nd-YAG-лазер	– неодимовый иттрий-алюминиевый гранат лазер
NF-κB	– сигнальный путь
NO	– оксид азота
PgR	– прогестероновые рецепторы
RGS2	– регулятор передачи сигналов G-белка
S100A8	– ген кальций-связывающего протеина

SIS – сигнальный путь
SMAD – сигнальный путь
TGF- α , β – трансформирующие факторы роста альфа, бета
TLR – толл-подобный рецептор
TNF – фактора некроза опухоли
TUBA3 – тубулин альфа 3е
VEGFA – фактор роста сосудистого эндотелия
VNN – ванин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л.В. Диагностика и хирургическая гистероскопия в гинекологии: методические рекомендации / Л.В. Адамян, С.Е. Белоглазова. – М., 1997. – 36 с.
2. Адамян, Л.В. Лапароскопические и гистероскопические доступы при органосохраняющих операциях у больных миомой матки /Л.В. Адамян, С.И. Киселёв, З.Р. Зурабиани // Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки. Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. – М., 1997. – С.200-205.
3. Адамян, Л.В. Лапароскопия, гистерорезектоскопия и лазерная хирургия в коррекции пороков развития гениталий / Л.В. Адамян, Е.А. Сорур, К.Д. Мурватов// Акуш. и гинек. – 1995. – №5. – С.23-25.
4. Адамян, Л.В. Оценка возможностей современных технических средств в диагностике и хирургическом лечении гиперпластических процессов эндометрия и сочетанной гинекологической патологии / Л.В. Адамян, Э.Р. Ткаченко, А.Х. Гайдарова // Эндоскопия и альтернативные подходы в хирургическом лечении женских болезней. Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. – М., 2001. – С.556-570.
5. Адамян, Л.В. Послеоперационные спайки (этиология, патогенез и профилактика) / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Н.А. Мынбаев. – М.: Медицина, 1998. – 521с.
6. Адамян, Л.В. Эндоскопия в гинекологии / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков. – М.: Медицина, 2000. – 384с.
7. Алгоритм восстановительного физиолечения женщин репродуктивного возраста с внутриматочной патологией / В.Н. Серов [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2006. – №4. – С.30-32.
8. Алгоритм клиничко–морфологического обследования при подготовке к лечению бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий / К.Г. Серебренникова [и др.] // Российский

медицинский журнал. – 2010. – №2. – С. 29–32.

9. Алиева, К.У. Оптимизация подготовки эндометрия в программе экстракорпорального оплодотворения у пациенток с нарушениями маточной гемодинамики: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.01/Алиева Камила Уллубиевна. – М., 2007. – 25 С.

10. Альтернативное решение вопроса о ведении больных с сочетанной доброкачественной патологией эндо- и миометрия / Е.М. Вихляева [и др.] // Акуш. и гинек., – 1990. – №8. – С.45-48.

11. Андреева, Е.Н. Гиперплазия эндометрия: принципы хирургического и гормонального лечения / Е.Н. Андреева, Л.В. Адамян // Лапароскопия и гистероскопия в гинекологии и акушерстве. Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. – М., 2002. – С. 402-413.

12. Багдасарян, А.Р. Роль амбулаторной гистероскопии в диагностике внутриматочной патологии: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.01/Багдасарян Армен Рубенович. – М., 2002. – 24 С.

13. Баранов, В.Н. Хронические воспалительные заболевания матки и придатков и их отдаленные последствия: особенности патогенеза, клинико-морфологическая характеристика, лечение и медицинская реабилитация. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск, 2002. – 48 с.

14. Барсегян, Г.О. Выбор метода оптимального расширения полости матки для диагностики и лечения внутриматочных синехий / Г.О. Барсегян, И.Р. Торчинава // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. – М., 2007. – С. 318-319.

15. Баянова, Л.Р. Роль половых гормонов и их рецепторного аппарата при выборе оптимальных методов лечения у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в сочетании с миомой матки: Автореферат дисс....к.м.н.- М., 1997. – С.19.

16. Белякин, С.А. Гистерорезектоскопия в лечении гинекологических заболеваний / С.А. Белякин, Ю.В. Будрин, Г.С.

Шевченко // Военно-медицинский журнал. – 2011. – №9. – С.59-61.

17. Бессмертная, В.С. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика эндометрия при бесплодии. Дисс. ...к.м.н.-М., 2009. – С.119.

18. Бодяжина, В.И. Неоперативная гинекология / В.И. Бодяжина, В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович // Справочник по акушерству и гинекологии. – М., 1990. – С.544.

19. Борцвадзе, Ш. Н. Современные аспекты диагностики и лечения маточного фактора бесплодия: дис. ...к.м.н.: 14.01.01 / Борцвадзе Шорена Нугзаровна. – М, 2013. – 104 с.

20. Бреусенко, В.Г. Оперативные методы лечения внутриматочной патологии / В.Г. Бреусенко, Л.М. Каппушева // Новые технологии в гинекологии / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. М., 2003. С.125-126.

21. Бурменская, О. В. Молекулярно-генетические маркеры иммунного ответа при воспалительных заболеваниях органов женской репродуктивной системы: дис. ...д-ра. биолог. наук: 03.03.03 / Бурменская Ольга Владимировна. – М, 2014. – 249с.

22. Внутриматочная патология: клиника, гистероскопическая диагностика и лечение: учебно-методическое пособие / Под ред. проф. Е.Б. Рудаковой. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 80 с.

23. Волкова, Е.Ю. Роль маточной гемодинамики в оценке рецептивности эндометрия /Е.Ю. Волкова, И.Е. Корнеева, Е.С. Силантьева // Проблемы репродукции. – 2012.–№2.– С.57–62.

24. Гинекология: учебник для вузов / Под ред. Г.М. Савельевой. – 2-е изд., доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, – 2005. – 432с.

25. Гогоберидзе, Т.И. Особенности применения лазерных технологий при лечении заболеваний матки. Дисс...к.м.н. –М., 2003.–95 с.

26. Давыдов, А.И. Гистерорезектоскопия: возможности и перспективы/ А.И. Давыдов, К.Р. Бахтияров, Л.Д. Белоцерковцева // Акуш.

и гин. – 1997. – №2. – С.7-10.

27. Демидов, В.Н. Ультразвуковая диагностика в гинекологии / В.Н. Демидов, Б.Н. Зыкин. – М., 1990. – 123с.

28. Демидов, В.Н. Эхографические критерии хронического эндометрита / В.Н. Демидов [и др.] // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии. –1993; 4: 21-7.

29. Джибладзе, Т.А. Применение лазерных технологий для диагностики и лечения заболеваний органов репродуктивной системы женщин. Дисс. ...д.м.н. – М., 2004.

30. Диагностика и оперативная гистероскопия в практике гинекологического стационара / В.Г. Бреусенко [и др.] // Акуш. и гинек., – 1996, – №5. – С.53-54.

31. Диагностика и хирургическая эндоскопия в лечении гинекологических заболеваний / Г.Я. Голиков [и др.] // Мат. VII Росс. форума: Мать и дитя. – М., 2005. – С.360-361.

32. Диагностическая ценность гистероскопии в условиях отделения ургентной гинекологии / В.Г. Чикин [и др.] // Мат. VII Рос. форума: Мать и дитя. – М., 2005. С.316-317.

33. Доброкачественная очаговая патология эндометрия: возможности «доэхографической» диагностики / Г.А. Мустафина [и др.] // Эхография. 2004. – Т.5.№3. – С.243-246.

34. Дубинин, А.А. Первый опыт выполнения амбулаторной гистероскопии по методике Bettocchi / А.А. Дубинин, М.Т. Тугушев, О.И. Линева // Проблемы репродукции. – 2008. – Т. 14, №3. – С.35-36.

35. Дубинин, А.А. Сравнительная эффективность оперативной гистероскопии по методике Bettocchi и гистерорезектоскопии при рассечении синехий полости матки / А.А. Дубинин, К.В. Папидов, М.Т. Тугушев // Матер. XI Всерос. науч. форума Мать и Дитя. – М., 2010. – С.362-363.

36. Дубинин, А.А. Эндоскопическая хирургия в лечении женского

бесплодия / А.А. Дубинин, В.И. Карнаух, М.Х. Тугушев // Лечение бесплодия: нерешенные проблемы; Сб. научных трудов. – Саратов, 2001. – С. 38-55.

37. Дюжева, Е.В. Гормональная подготовка эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Дюжева Елена Валерьевна.– М., 2010.– 135 С.

38. Железнов, Б.И. Структурные изменения слизистой оболочки матки и функции яичников при хроническом эндометрите. Акуш. и гинекол. 1977; 4: 3-7.

39. Зуев, В.М. Некоторые вопросы патогенеза, диагностика и комплексная терапия женщин с воспалительными процессами и доброкачественными новообразованиями органов репродуктивной системы. Дисс. ...д.м.н. – М., 1998.

40. Иммуногистохимическая характеристика рецептивности эндометрия в циклах ЭКО / Д.А. Ниаури [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 9. С. 44-50.

41. Исследование экспрессии генов в эутопическом эндометрии женщин с эндометриоидными кистами яичников / Кузнецова, М.В [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – №8. – С. 93-102.

42. Каменецкий, Б. Допплерометрия кровотока в сосудах матки как прогностический фактор при лечении бесплодия методами вспомогательной репродукции (обзор литературы) / Б.Каменецкий // Проблемы репродукции. – 2001.–№ 4.–С.14–19.

43. Келлэт, Е.П. Роль эндометрия в неудачах реализации репродуктивной функции / Е.П. Келлэт, А.В. Шуршалина, И.Е. Корнеева // Проблемы репродукции. –2010.–№2.–С.16–20.

44. Клименко, М. П. Рецепция половых стероидных гормонов как критерий прогноза и повышения эффективности экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов: автореф. дис. ... канд мед. наук:

14.01.01/ Клименко Мария Петровна - М., 2012.- 24 с.

45. Кондриков, Н. И. Патология матки. Иллюстрированное руководство / Н.И. Кондриков. – М.: Практическая медицина, 2008. – 334 с.

46. Кондриков, Н. И. Структурно-функциональные изменения эндометрия под воздействием стероидных гормонов /Н.И. Кондриков // Российский медицинский журнал. – 1999. – № 1. С. 1.

47. Корсак, В. С. Стероидные рецепторы нормального эндометрия / В.С. Корсак // Акушерство и гинекология. - 2002. - № 4. - С. 5-7.

48. Котиков, А. Р. Экспрессия рецепторов эндометрия к эстрогенам и прогестерону при бесплодии, обусловленном хроническим эндометритом / А.Р. Котиков, А.Э. Али-Риза, А.Н. Смирнов // Проблемы репродукции. – 2006. – № 2. С. 7-10.

49. Кулаков, В.И. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / В.И. Кулаков, Б.В. Леонов, Л.Н. Кузьмичев. – М.: МИА, 2005. – 592 с.

50. Кулаков, В.И., Савельева, Г.М., Манухин, И.Б. Гинекология. Национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа, 2011.

51. Лейкемия – ингибирующий фактор и рецептивность эндометрия / М.М. Левиашвили [и др.] // Проблемы репродукции. – 2012. – № 3. С. 17-21.

52. Мартынов, С.А. Возможности электротерапии в подготовке пациенток с хроническим эндометритом к программам ВРТ: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Мартынов Сергей Александрович. – М., 2005. – 25 С.

53. Новые возможности лечения гиперплазии эндометрия натуральным микронизированным прогестероном / Г.Е. Чернуха [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – №10. – С. 51-58.

54. Онлас, А.Р. Взгляд доказательной медицины на проблему внутриматочных синехий (обзор литературы) / А.Р. Онлас, Д.В. Джакупов, З.Е. Барманашева // Вестник Казахского Национального медицинского

университета. – 2016; №3; 265-275.

55. Оценка экспрессии мРНК генов цитокинов в эндометрии при хроническом эндометрите / Н.А. Гомболевская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 11. – С. 35-40.

56. Регенерация тканей стенки матки крысы после воздействия механической и электрической энергией в сравнительном аспекте / А.А. Дубинин [и др.] // Морфологические ведомости. – 2010. – №4. – С.34-39.

57. Рецепторный статус полипов эндометрия у женщин в постменопаузе / Коган Е.А. [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 2. – С. 60-66.

58. Руководство ВОЗ по стандартизированному обследованию и диагностике бесплодных супружеских пар. М.: МедПресс, 1997.

59. Савельева, Г.М. Гинекология / Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004.

60. Сеидова, Л.А. Подготовка и проведение программы экстракорпорального оплодотворения у женщин с повторными неудачами имплантации на основании неинвазивной оценки рецептивности эндометрия: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Сеидова Ляман Ариф кызы. – М., 2016. – 132 С.

61. Серов, В.Н. Клинические результаты восстановительного лечения пациенток с внутриматочными синехиями / В.Н. Серов, Т.Б. Маланова, С.А. Мартынов // Мать и дитя: Материалы XI Всероссийского научного форума. – М., 2010. – С. 516.

62. Серова, О. Ф. Клиническое значение морфофункционального состояния эндометрия при нарушениях репродуктивной функции / О.Ф. Серова, Г.В. Тамазян, Н.И. Соваева // Вопр. гин., акуш. и перинатол. – 2010. – Т. 9 № 6. С. 75-80.

63. Силантьева, Е.С. Физические методы структурно-функционального ремоделирования эндометрия у женщин с нарушением

репродуктивной функции: автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.01, 14.00.51 / Силантьева Елена Суликовна. – М., 2008. – 50 с.

64. Сметник, В.П. Неоперативная гинекология. Руководство для врачей / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович // М.: Медицинское информационное агенство, 1998.

65. Состояние эстрогенрецепторных систем и клинический эффект криохирургии гиперплазированного эндометрия / Е.М. Вихляева [и др.] // Акуш. и гинек., – 1985. – №6. – С.11-15.

66. Стругацкий, В.М. Физиотерапия в практике акушера-гинеколога (клинические аспекты и рецептура) / В.М. Стругацкий, Т.Б. Маланова, К.Н. Арсланян. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 208 с.

67. Сухих, Г.Т. Хронический эндометрит / Г.Т. Сухих, А.В. Шуршалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 64 с.

68. Таболова, В.К. Клиническое и молекулярно-генетическое обоснование подготовки эндометрия при хроническом эндометрите в программах вспомогательных репродуктивных технологий: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.01 / Таболова Виктория Кимовна. – М., 2016. – 160 С.

69. Ташухожаева, Д.Т. Профилактика внутриматочных синехий при самопроизвольном аборте: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Ташухожаева Диана Тахировна. – С., 2013. – 150 С.

70. Феоктистов, А.А. Маточный фактор в клинике женского бесплодия: автореф.дис. ... канд.мед.наук: 14.00.01/ Феоктистов Андрей Александрович. – Москва, 2006. –С19.

71. Функциональная активность эндометрия влияет на результаты ЭКО и перенос эмбрионов: молекулярные механизмы регуляции фертильности / В. А. Бурлев и др. // Проблемы репродукции. – 2010. – № 2. – С. 41– 52.

72. Хириева, П.М. Современные методы профилактики и лечения внутриматочных синехий (обзор литературы) / П.М. Хириева, С.А. Мартынов, Л.В. Адамян // Гинекология. – 2016. – Т.18 – №5. – с.32-36.

73. Хорошун, Н.Д. Мультиспиральная компьютерная гистеросальпингография в диагностике маточного и трубного факторов бесплодия / Н.Д. Хорошун, Л.В. Адамян, К.Д. Мурватов // Новые технологии в лечении и диагностике гинекологических заболеваний. – М., 2013. – С. 118-119.

74. Шуршалина, А.В. Морфо–функциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации» / А.В. Шуршалина, Т.А.Демура // Акушерство и гинекология.– 2011.–№7–2.–С.9–13.

75. Шуршалина, А.В. Патогенетические подходы к терапии хронического эндометрита / А.В. Шуршалина, Л.С. Ежова, Е.С. Силантьева // Акушерство и гинекология. – 2004. – №6. – С. 54-56.

76. 3D sonohysterography vs hysteroscopy: a cross-sectional study for the evaluation of endouterine diseases / A. S. Lagana [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2014. – Vol.290. –P. 1173–1178.

77. AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. AAGL practice report: practice guidelines for management of untrauterine synechiae. J Minim Invasive Gynecol, 2010, 17(1):1-7.

78. Abbott, J. SprayGer" following surgery for Asherman's syndrome may improve pregnancy outcome / J. Abbott, A. Thomson, T. Vancaillie // J. Obstet. Gynaecol.– 2004. – Vol.24. – P. 710-711.

79. Abou-Salem, N. Value of 3-dimensional sonohysterography for detection of intrauterine lesions in women with abnormal uterine bleeding / N. Abou-Salem, A. Elmazny, W. El-Sherbiny // J Minim Invasive Gynecol. – 2010. – Vol.17. – P. 200–204.

80. Accuracy of three dimensional ultrasound and treatment outcomes of intrauterine adhesion in infertile women / J.M. Kim [et al.] // Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2015. – Vol.54. – P. 737-741.

81. Acharya, S. The use of a combination of pentoxifylline and tocopherol in women with a thin endometrium undergoing assisted conception

therapies – a report of 20 cases / S. Acharya, E. Yasmin, A. Balen // *Hum. Fertil.* –2009. –Vol.12. – P. 198-203.

82. A clinicohysteroscopic scoring system of intrauterine adhesions / A. Nasr [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2000. – Vol.50. – P. 178-181.

83. A comparison of intrauterine balloon, intrauterine contraceptive device and hyaluronic acid gel in the prevention of adhesion reformation following hysteroscopic surgery for Asherman syndrome: a cohort study / X. Lin [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2013. – Vol.170. – P. 512–516.

84. A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure / J. Zhang [et al.] // *J. N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol.353. – P. 761-769.

85. Advances in the Pathogenesis of Adhesion Development: The Role of Oxidative Stress / A.O. Awonuga [et al.] // *Reproductive Sciences.* – 2014. – Vol. 21(7). – P. 823-836.

86. Al-Inany, H. Intrauterine adhesions: an update / H. Al-Inany // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2001. – Vol.80. – P. 986–993.

87. All-transretinoic acid ameliorates bleomycin-induced lung fibrosis by downregulating the TGF-beta1/Smad3 signaling pathway in rats / X. Song [et al.] // *Lab. Invest.* – 2013. – Vol.93. – P. 1219-1231.

88. All-trans retinoic acid prevents epidural fibrosis through NF-κB signaling pathway in post-laminectomy rats / C. Zhang [et al.] // *Neuropharmacology.* – 2014. – Vol.79. – P. 275-281.

89. Altered expression of endoplasmic reticulum aminopeptidases ERAP1 and ERAP2 in transformed non-lymphoid human tissues / D. Fruci [et al.] // *J. Cell. Physiol.* – 2008. – Vol.216(3). – P. 742-749.

90. Altered global gene expression in first trimester placentas of women destined to develop preeclampsia / S.A. Founds [et al.] // *Placenta.* – 2009. – Vol.30(1). – P. 15-24.

91. Altered global gene expressions of human placentae subjected to

assisted reproductive technology treatments / Y. Zhang [et al.] // *Placenta*. – 2010. – Vol.31(4). – P. 251-258.

92. Amer, M.I. Amnion graft following hysteroscopic lysis of intrauterine adhesions / M. I. Amer, K. H. Abd-El-Maeboud // *J Obstet Gynaecol Res*. –2006. – Vol.32. – P. 559–566.

93. Amin, T. N. Ultrasound and intrauterine adhesions: a novel structured approach to diagnosis and management/ T.N. Amin, E. Saridogan, D. Jurkovic // *Ultrasound Obstet Gynecol*. –2015. – Vol.46. – P.131–139.

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

95. A novel glycosyl-phosphatidylinositol-anchored protein on human leukocytes: a possible role for regulation of neutrophil adherence and migration / K. Suzuki [et al.] // *J. Immunol*. – 1999. – Vol.162. – P. 4277–4284.

96. An RGS2 3'UTR polymorphism is associated with preeclampsia in overweight women / T. Karppanen [et al.] // *BMC Genetics*. – 2016. – Vol.17. – P. 121.

97. Anti-adhesion barrier gels following operative hysteroscopy for treating female infertility: a systematic review and meta-analysis / J. Bosteels [et al.] // *Gynecol Surg*. – 2014. – Vol.11. – P. 113–127.

98. Antimicrobial actions of calcium binding leucocyte L1 protein, calprotectin / M. Steinbakk [et al.] // *Lancet*. – 1990. – Vol.336. – P. 763-765.

99. Application of a Hyaluronic Acid Gel after Intrauterine Surgery May Improve Spontaneous Fertility: A Randomized Controlled Trial in New Zealand White Rabbits / S.Huberlant [et al.] // *PLoS ONE*. – 2015. – Vol.10(5). –e0125610. – Mode access: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125610>.

100. Application of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in the treatment of intrauterine adhesions in rats / J. Wang [et al.] // *Cell. Physiol. Biochem*. – 2016. – Vol.39. – P. 1553-1560.

101. A prospective study to evaluate the efficacy of two- and three-dimensional sonohysterography in women with intrauterine lesions / C. Sylvestre [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2003. – Vol.79. – P. 1222–1225.
102. A randomized, multi-center, clinical trial to assess the efficacy and safety of alginate carboxymethylcellulosehyaluronic acid compared to carboxymethylcellulose hyaluronic acid to prevent postoperative intrauterine adhesion / T. Kim [et al.] // *J. Minim. Invasive. Gynecol.* – 2012. – Vol.19. – P. 731–736.
103. Argon laser versus microscissors for hysteroscopic incision of uterine septa / G.B. Candiani [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1991. – Vol.164. – P. 87-90.
104. Asherman, J.G. Amenorrhoea traumatica (atretica) / J.G. Asherman // *J Obstet Gynaecol Br Emp.* – 1948. – Vol.55. – P.23–30.
105. Asherman, J.G.: Traumatic intrauterine adhesions / J.G. Asherman // *J Obstet Gynaecol Br Emp.* – 1950. – Vol.57. – P.892–896.
106. Asherman syndrome-one century later / D. Yu [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2008. – Vol.89. – P. 759–779.
107. ATRA alleviated endometrial fibrosis in a rabbit intrauterine adhesions model through downregulation of the TGF- β 1/sm α 4 signaling pathway / H–Y. Hu [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2016. – Vol.9(6). – P. 6171-6178.
108. Autologous cell therapy with CD133⁺ bone marrow-derived stem cells for refractory Asherman`s syndrome and endometrial atrophy: a pilot cohort study / X. Santamaria [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2016. – P. 1-10.
109. Autologous stem cell transplantation in refractory Asherman`s syndrome: a novel cell based therapy / N. Singh [et al.] // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2014. – Vol.7. – P. 93-98.
110. Azziz, R. Role of reproductive surgeons and the Society of Reproductive Surgeons / R. Azziz // *Fertil. Steril.* – 2002. – Vol.78. – P. 916-917.

111. Bailey, C.D. The protective effects of cystamine in the R6/2 Huntington's disease mouse involve mechanisms other than the inhibition of tissue transglutaminase / C.D. Bailey, G.V. Johnson // *Neurobiol Aging*. – 2006. – Vol.27. – P. 871–879.
112. Balancing Selection Maintains a Form of ERAP2 that Undergoes Nonsense-Mediated Decay and Affects Antigen Presentation / A.M. Anders [et al.] // *PLoS Genet* 6(10): e1001157.–2010. Mode access: <https://doi:10.1371/journal.pgen.1001157>.
113. Barber, A. Curettage and Asherman's Syndrome—Lessons to (Re-) Learn? / A. Barber, S. Rhone, M.J. Fluker // *Obstet Gynaecol Can*. – 2014. – Vol.36(11). – P.997–1001.
114. Bartel, D.P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function / D.P. Bartel // *Cell*. – 2004. –Vol.116(2). – P.281-297.
115. Bergman, P. Traumatic intrauterine lesions / P.Bergman // *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. –1961. –Vol.40 (Suppl. 4:1). –P.1-39.
116. Beuker, J.M. Is endometrial injury during termination of pregnancy or curettage following miscarriage the precursor to placenta accreta? / J.M. Beuker, J.J.H.M. Erwich, T.Y.Khong // *J. Clin. Pathol*. –2005. –Vol.58 (3). – P.273–275.
117. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract / Kurman [et al.] – 2011.
118. Bone Marrow-Derived Stem Cell (BMDSC) Transplantation Improves Fertility in a Murine Model of Asherman's Syndrome / F. Alawadhi [et al.] // *PLoS ONE* 9(5): e96662. –2014. Mode access: <https://10.1371/journal.pone.0096662>.
119. Briggs, R. Variable Expression of Human Myeloid Specific Nuclear Antigen MNDA in Monocyte Lineage Cells in Atherosclerosis / R. Briggs, J. Atkinson, R. Miranda // *Journal of Cellular Biochemistry*. – 2005. –Vol.95. – P.293–301.

120. Broome, J.D. Fluoroscopically guided hysteroscopic division of adhesions in severe Asherman syndrome / J.D. Broome, T.G. Vancaillie // *Obstet Gynecol.* – 1999. – Vol.93. –P.1041–1043.

121. Bukulmez, O. Total corporal synechiae due to tuberculosis carry a very poor prognosis following hysteroscopic synechialysis / O. Bukulmez, H. Yarali, T. Gurgan // *Hum Reprod.* – 1999. – Vol.14. –P.1960–1961.

122. Buttram, Jr. Uterine synechiae: variations in severity and some conditions which may be conducive to severe adhesions / Jr. Buttram, G. Turati // *Int. J. Fertil.* – 1977. – Vol.22. – P. 98-103.

123. Bux J. Granulocyte antibody-mediated neutropenias and transfusion reactions / J. Bux // *Infus Ther Transfus Med.* – 1999. – Vol.26. – P. 152-157.

124. Cai H. Interceed and Estrogen Reduce Uterine Adhesions and Fibrosis and Improve Endometrial Receptivity in a Rabbit Model of Intrauterine Adhesions / H. Cai, H. Li, Y. He // *Reproductive Sciences.* – 2016. – Vol. 23(9). – P. 1208-1216.

125. Can shortened midtrimester cervical length predict very early spontaneous preterm birth? / J. Owen [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol.191. – P. 298-303.

126. Carta, G. Postoperative adhesion prevention in gynecologic surgery with hyaluronic acid / G. Carta, L. Cerrone, P. Iovenitti // *Clin Exp Obstet Gynecol.* – 2004. – Vol.31. – P. 39–41.

127. Caspi, E. Reproductive performance after treatment of intrauterine adhesions / E. Caspi, S. Perpinial // *Int. J. Fertil.* – 1975. – Vol.20. – P. 249-252.

128. Cervical cerclage in the second trimester of pregnancy: a historical cohort study / M. J. Novy [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol.184. – P. 1447-1456.

129. Changes in endometrial receptivity in women with Asherman's syndrome undergoing hysteroscopic adhesiolysis / N. Malhotra [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2012. – Vol.286. – P. 525–530.

130. Chapman, R. The value of two stage laser treatment for severe

Asherman's syndrome / R. Chapman, K. Chapman // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1996. – Vol.103. – P. 1256–1258.

131. Chen, F.P. Successful treatment of severe uterine synechiae with transcervical resectoscopy combined with laminaria tent / F.P. Chen, Y.K. Soong, Y.L. Hui // *Hum. Reprod.* – 1997. – Vol.12. – P. 943–947.

132. Chen, Y. Role of angiogenesis in endometrial repair of patients with severe intrauterine adhesion / Y. Chen, Y. Chang, S. Yao // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2013. – Vol.15. – P. 1343–1350.

133. Chervenak, F.A. Hysteroscopic resection of the uterine septum / F.A. Chervenak, R.S. Neuwirth // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1981. – Vol.141. – P. 351–353.

134. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Infection Impairs Murine S100A8/A9 and Neutrophil Effector Cytokines- Implications for Delayed Wound Closure? / H. Trostrup [et al.] // *Pathog. Dis.* – 2017. – Mode access: <https://10.1093/femspd/ftx068>.

135. Clinical and investigative correlates of etiologic risk factors on treatment outcome of intrauterine adhesion in women with infertility: a descriptive study / A. G. Adesiyun [et al.] // *Open Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2014. – Vol.4.–P.95-99. OJOG Mode access: <http://dx.doi.org/10.4236/ojog.2014.42017>.

136. Clinicohysteroscopic scoring system of intrauterine adhesions / A.L. Nasr [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2000. – Vol.50. – P. 178–181.

137. Comprehensive treatment for infertile women with severe Asherman syndrome / K. Tsui [et al.] // *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology.* – 2014. – Vol.53. – P. 372-375.

138. Crawford, M.J. Regulation of the *Salmonella typhimurium* flavo hemoglobin gene. A new pathway for bacterial gene expression in response to nitric oxide / M.J. Crawford, D.E. Goldberg // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol.273. – P. 34028–34032.

139. Creation of a female rabbit model for intrauterine adhesions using mechanical and infectious injury / F. Liu [et al] // Journal of surgical research. – 2013. – Vol.183. – P. 296-303.

140. Dabirashrafi, H. Three-contrasts method hysteroscopy: the use of real time ultrasonography for monitoring intrauterine operations / H. Dabirashrafi, K. Mohamed, N. Moghadimi-Tabrizi // Fertil. Steril. – 1992. – Vol.57. – P. 450-452.

141. Dankert, T. Hysteroscopic resection of retained placental tissue. A feasibility study / T. Dankert, M. Vleugels // Gynecol. Surg. – 2008. – Vol.5. – P.121-124.

142. Dawood, A. Predisponding factors and treatment outcome of different stages of intrauterine adhesions / A. Dawood, A. Al-Talib, T. Tulandi // J. Obstetrics Gynaecol. Can. – 2010. – Vol.32(8). – P. 767-770.

143. Deans, R. Review of intrauterine adhesions / R. Deans, J. Abbott // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2010. – Vol.17. – P. 555–569.

144. Deaton, J.L. Spontaneous uterine rupture during pregnancy after treatment of Asherman's syndrome / J. L. Deaton, D. Maier, J. Jr. Andreole // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1989. – Vol.160. – P. 1053-1054.

145. DeCherney, A. Hysteroscopic management of intrauterine lesions and intractable uterine bleeding / A. DeCherney, M.L. Polan // Obstet. Gynecol. – 1983. – Vol.61. – P. 392–397.

146. Deligdisdi, L. Pathologic changes in gonadotropin releasing hormone agonist analogue treated uterine leiomyomata / L. Deligdisdi, S. Hirschmann, A. Altcheck // Fertil. Steril. – 1997. – Vol.67. – P. 837-841.

147. Detection of interleukin 6 mRNA by RT-PCR in vaginal secretions: association with preterm delivery and neonatal infection in women with preterm labour and intact membranes / F. Goffinet [et al.] // European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. – 2005. – Vol. 123. – №2. – P. 167-173.

148. De Vries, J.I. Predictive value of sonographic examination to

visualize retained placenta directly after birth at 16 to 28 weeks / J.I. De Vries, R.M. Van Der Linden, H.C. van der Linden // *J. Ultrasound. Med.* – 2000. – Vol.19. – P. 7-12.

149. Diagnostic and therapeutic hysteroscopy for traumatic intrauterine adhesions after induced abortions: clinical analysis of 365 cases / I. E. Feng [et al.] // *Gynaecol.Endose.* – 1999. – Vol.8. – P. 95-98.

150. Diegelmann, R.F. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing / R. F. Diegelmann, M.C. Evans // *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library.* – 2004. – Vol.9(1). – P. 283-289.

151. Division of uterine adhesions (Asherman's syndrome) with the Nd-YAG laser / Newton J.R. [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1989. – Vol.96. – P. 102–104.

152. Duffy, S. In-vivo studies of uterine electrosurgery / Duffy, S., Reid, P., Sharp, F. // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1992. – Vol.99. – P. 579-582.

153. Effect of predelivery diagnosis in 99 consecutive cases of placenta accrete / C.R. Warshak [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol.115. – P. 65-69.

154. Effect of stem cell application on Asherman syndrome, an experimental rat model / S.Kilic [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2014. – Vol.31. – P. 975–982. – Mode access: <https://10.1007/s10815-014-0268-2>.

155. Effectiveness of autocrosslinked hyaluronic acid gel after laparoscopic myomectomy in infertile patients: a prospective, randomized, controlled study / M. Pellicano [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2003. – Vol.80. – P. 441–444.

156. Effectiveness of auto-cross-linked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic adhesiolysis: a prospective, randomized, controlled study / G. Acunzo [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2003. – Vol.18. – P.1918-1921.

157. Effectiveness of auto-crosslinked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery: a

prospective, randomized, controlled study / M. Guida [et al.] // Hum. Reprod. – 2004. – Vol.19. – P. 1461-1464.

158. Effectiveness of estrogen treatment before transcervical resection of adhesions on moderate and severe uterine adhesion patients / A.Z. Liu [et al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2016. – P. 1-4.

159. Effectiveness of Hysteroscopic Repair of Uterine Lesions in Reproductive Outcome / A.A. Ghahiry [et al.] // International Journal of Fertility and Sterility. – 2014. – Vol 8. – №2. – P. 129-134.

160. Efficacy of auto-crosslinked hyaluronan gel for adhesion prevention in laparoscopy and hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / V. Mais [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2012. – Vol.160. – P. 1–5.

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

162. Efficacy of preoperative medical treatment in facilitating hysteroscopic endometrial resection, myomectomy and metroplasty: literature review / F. Parazzini [et al.] // Hum. Reprod. – 1998. – Vol.13. – P. 2592-2597.

163. Elevated NF- κ B signaling in Asherman syndrome patients and animal models / X. Wang [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8. – №9. – P. 15399-15406.

164. Elhelw, E. Hysteroscopic evaluation of post abortive infertile females / E. Elheiw // Middle East Fertility Society Journal. – 2016. – Vol.21. – P. 148–154.

165. Emanuel, M.H. New developments in hysteroscopy / M. H. Emanuel // Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2013. – Vol.27. – P. 421–429.

166. Endometrial growth and uterine blood flow: a pilot study for improving endometrial thickness in the patients with a thin endometrium / A. Takasaki [et al.] // Fertil. Steril. – 2010. – Vol.93. – P. 1851–1858.

167. Endometrial regeneration and endometrial stem/progenitor cells / C.E. Gargett [et al.] // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2012. – Vol.13. – P. 235–251.
168. Endometrial stem cells repair injured endometrium and induce angiogenesis via AKT and ERK pathways / Y. Zhang [et al.] // *Reproduction.* – 2016. – Vol.152. – №5. – P. 389–402.
169. Endometrial thickness measured by ultrasound scan in women with uterine outlet obstruction due to intrauterine or upper cervical adhesions / S. Lo [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2008. – Vol.23. – P. 306-309.
170. Epithelial vanin-1 controls inflammation-driven carcinogenesis in the colitis-associated colon cancer model / L. Pouyet [et al.] // *Inflamm. Bowel. Dis.* – 2010. – Vol.16. – P. 96–104.
171. Eriksen, J. The incidence of uterine atresia after post-partum curettage: a follow-up examination of 141 patients / J. Eriksen, C. Kaestel // *Dan. Med. Bull.* – 1960. – Vol.7. – P. 50-51.
172. Etiology, treatment, and reproductive prognosis of women with moderate-to-severe intrauterine adhesions / S. Xiao [et al.] // *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* – 2014. – Vol.125. – P. 121–124.
173. Evacuating retained products of conception in the setting of an ultrasound unit / I. Wolman [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol.91. – P. 1586-1588.
174. Evaluation of the rabbit as an experimental model for human uterine synechia / M. Khrouf [et al.] // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2012. – Vol.5. – P. 175-180.
175. Evidence for gene recombination in FCGR3 gene variants / K.S. Blum [et al.] // *Vox Sanquinis.* – 2009. – Vol.97. – P. 69-76.
176. Evidence that deletion at FCGR3B is a risk factor for systemic sclerosis / C. McKinney [et al.] // *Genes and Immunity.* – 2012. – Vol.13. – P. 458-460.

177. Expression of Calgranulin Genes S100A8, S100A9 and S100A12 Is Modulated by n-3 PUFA during Inflammation in Adipose Tissue and Mononuclear Cells / R. D. Shah [et al.] // PLoS ONE. – 2017. – Vol.12(1). Mode access: <https://10.1371/journal.pone.0169614>.

178. Expression of ER and PR in the endometrium of patients with intrauterine adhesions / L. Gan [et al.] // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2017. – Vol.52(1). – P. 47-52. Mode access: <https://10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2017.01.010>.

179. Expression of regulator of G-protein signaling protein-2 gene in the rat ovary at the time of ovulation / Ujioka T. [et al.] // Biol. Reprod. – 2000. – Vol.63. – P. 1513–1517.

180. Expression of regulator of G-protein signaling protein 2 (RGS2) in the mouse uterus at implantation sites / Z. Huang [et al.] // Reproduction. – 2003. – Vol.126. – P. 309–316.

181. Expression profiling and gene discovery in the mouse lens / M.A. Wride [et al.] // Mol. Vis. – 2003. – Vol.9. – P. 360–396.

182. Factors affecting reproductive outcome of hysteroscopic adhesiolysis for Asherman's syndrome / D. Yu [et al.] // Fertil. Steril. – 2008. – Vol.89. – P. 715–722.

183. Fertility after a randomised trial of spontaneous abortion managed by surgical evacuation or expectant treatment / F. Blohm [et al.] // Lancet. – 1997. – Vol.349. – P.995.

184. Fertility after treatment of Asherman's syndrome stage 3 and 4 / H. Fernandez [et al.] // JMIG. – 2006. – Vol.13. – P. 398-402.

185. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery / M. Metwally [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2006. – Vol.19. – №2. Mode access: CD001298.

186. Fluoroscopically guided synechiolysis for patients with Asherman's syndrome: menstrual and fertility outcomes / A. T. M. Thomson [et al.] // Fertil. Steril. – 2007. – Vol. 87(2). – P. 405–410.

187. Fontanarosa, M. Fertility after non-surgical management of the symptomatic spontaneous first-trimester abortion / M. Fontanarosa, S. Galiberti, N. Fontanarosa // *Minerva Ginecol.* – 2007. – Vol. 59. – P. 591-594.
188. Fritsch, H. Ein fall von volligen Schwund der Gebarmutterhohle nach Auskratzung / H. Fritsch // *Zentrabi. Gynaekol.* – 1894. – Vol.18. – P. 1337-1339.
189. Gargett, C.E. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years / C.E. Gargett, K.E. Schwab, J.A. Deane // *Human Reproduction Update.* – 2015. – Vol.0. – №0. – P. 1–27.
190. Gargett, C.E. Generating receptive endometrium in Asherman's syndrome / C. E. Gargett, D. L. Healy // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2011. – Vol.4. – P. 49-52.
191. Gene ontology: tool for the unification of biology / Ashburner [et al.] // *Nat Genet.* – 2000. – Vol. 25(1). – P. 25-29.
192. Generation of Human Female Reproductive Tract Epithelium from Human Embryonic Stem Cells / L. Ye [et al.] // *L.PLoS ONE.* – 2011. – Vol. 6(6). Mode access: <https://10.1371/journal.pone.0021136>.
193. Genomic assessment of follicular marker genes as pregnancy predictors for human IVF / M. Hamel [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* –2010. – Vol.16. –P.87–96.
194. Genomic assessment of human cumulus cell marker genes as predictors of oocyte developmental competence: impact of various experimental factors / P. Feuerstein [et al.] // *PLoS One* 7: e40449. – 2012. Mode access: <https://10.1371/journal.pone.0040449>.
195. Gonadotropin-releasing hormone receptor-coupled gene network organization / E. Wurmbach [et al.] // *Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 47195–47201.
196. Goojha, C.A. Development of Asherman syndrome after conservative surgical management of intractable postpartum hemorrhage / C. A.

Goojha, A. Case, R. Pierson // *Fertility and Sterility*. – 2010. – Vol. 94. – №3. – P.1098.

197. Granjeaud, S. An ESTs description of the new Vanin gene family conserved from fly to human / S. Granjeaud, P. Naquet, F. Galland // *Immunogenetics*. – 1999. – Vol.49. – P. 964–972.

198. Gross, S.S. Physiological reactions of nitric oxide and hemoglobin: a radical rethink / S.S. Gross, P. Lane // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1999. – Vol.96. – P. 9967–9969.

199. Hadisaputra, W. The management of Asherman syndrome in gynecology / W. Hadisaputra, Y. Handoko // *Med. J. Indones*. – 2013. – Vol. 22. – № 2.

200. Haemoglobin expression in human endometrium / H. Dassen [et al.] // *Human Reproduction*. – 2008. – Vol.23. – №3. – P. 635–641.

201. Hamou, J. Diagnosis and treatment of intrauterine adhesions by micro-hysteroscopy / J. Hamou, J. Salat-Boroux, A.M. Siegler // *Fertil. Steril*. – 1983. – Vol.39. – P. 321-326.

202. Hayden, M. S. Signaling to NF-kappaB / M.S. Hayden, S. Ghosh // *Genes & development*. – 2004. – Vol.18. – P. 2195–224.

203. Hemoglobin is expressed by alveolar epithelial cells / Newton D.A. [et al.] // *J. Biol. Chem*. – 2006. –Vol.281. – P. 5668–5676.

204. High Levels of Human Chorionic Gonadotropin (hCG) Correlate With Increased Aquaporin-9 (AQP9) Expression in Explants From Human Preeclamptic Placenta / Marino G. [et al.] // *Reproductive Sciences*. – 2010. – Vol.17. –№5. –P. 444-453.

205. Horbelt, D. A portrait of Transforming Growth Factor beta superfamily signaling: Background matters / D. Horbelt, A. Denkis, P. Knaus // *The international journal of biochemistry & cell biology*. – 2012. – Vol.44 (3). – P. 469-74.

206. Human leukocyte-derived arginine aminopeptidase. The third member of the oxytocinase subfamily of aminopeptidases / T. Tanioka [et al.] //

J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278(34). – P. 32275-32283.

207. Hysterosalpingography versus sonohysterography for intrauterine abnormalities / U.C. Acholonu [et al.] // JSLS. – 2011. – Vol.15. – P. 471–474.

208. Hysteroscopic adhesiolysis for patients with Asherman's syndrome: menstrual and fertility outcomes / N. Yamamoto [et al.] // Reprod. Med. Biol. – 2013. – Vol.12. – P. 159–166.

209. Hysteroscopic evaluation in patients with in fertility / R. B. Lasmar [et al.] // Rev. Bras. Ginecol. Obstet. – 2010. – Vol.32. – P. 393-397.

210. Hysteroscopic incision of the septate uterus: scissors versus resectoscope / M. Cararaeh [et al.] // Hum. Reprod. – 1994. –Vol.9. – P. 87-89.

211. Hysteroscopic management of residual trophoblastic tissue is superior to ultrasound-guided curettage / D.T. Rein [et al.] // J. Minim. Invasive. Gynecol. – 2011. – Vol.18. – P. 774–778.

212. Hysteroscopic treatment of intrauterine adhesions is safe and effective in the restoration of normal menstruation and fertility / R. Pabuccu [et al.] // Fertil. Steril. – 1997. – Vol.68. – P. 1141–1143.

213. Hysteroscopic treatment of severe Asherman's syndrome and subsequent fertility / S. Capella-Allouc [et al.] // Hum. Reprod. – 1999. – Vol.14. – P.1230–1233.

214. Hysteroscopy after uterine fibroid embolization in woman of fertile age / M. Mara [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2007. – Vol.195. – P. 1266–1271.

215. Hysteroscopy may be the method of choice for management of residual trophoblastic tissue / S. B. Cohen [et al.] // J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. – 2001. – Vol.8. – P. 199-202.

216. Identification of p8, 14 as a highly abundant heterodimeric calcium binding protein complex of myeloid cells / J. Edgeworth [et al.] // J Biol Chem. – 1991. – Vol. 266(12). – P. 7706–13.

217. Incidence of post-abortion intra-uterine adhesions evaluated by

hysteroscopy - a prospective study / S. Friedler [et al.] // Hum. Reprod. – 1993. – Vol.8. – P. 442-444.

218. Induced regeneration of endometrium following curettage for abortion: a comparative study / J. Farhi [et al.] // Hum. Reprod. –1993. – 8. – p. 1143–1144.

219. Induction of Asherman's Syndrome in Rabbit / S. Bazoobandi [et al.] // J Reprod Infertil. –2016. – Vol. 17(1). –P.10-16.

220. Induction of tumor necrosis factor- alpha secretion and toll-like receptor 2 and 4 mRNA expression by genital mucosal fluids from women with bacterial vaginosis / M. R. Zariffard [et al.] // The Journal of infectious diseases. – 2005. – Vol. 191. – №11. – P. 1913-1921.

221. Inflammatory cytokines induce fibrosis and ossification of human ligamentum flavum cells / J-O. Park [et al.] // Journal of spinal disorders & techniques. – 2013. – Vol. 26(1). – P. E6-E12.

222. Inhibition of transforming growth factor b prevents progression of liver fibrosis and enhances hepatocyte regeneration in dimethylnitrosamine – treated rats / T. Nakamura [et al.] // Hepatology. – 2000. – Vol. 32. – №2. – P. 247-255.

223. Integrated Data Set of microRNAs and mRNAs Involved in Severe Intrauterine Adhesion / X. Liu [et al.] // Reproductive Sciences. – 2016. – Vol. 23(10). – P. 1340-1347.

224. Intrauterine adhesions after conservative and surgical management of spontaneous abortion / W. H. Tam [et al.] // J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. – 2002. – Vol.9. – P. 182–185.

225. Intrauterine adhesions and fertility: results of hysteroscopic treatment / P. Roge [et al.] // Gynaecol. Endosc. – 1997. – Vol.6. – P. 225-228.

226. Intrauterine adhesions: current diagnostic and therapeutic trends / L. Fedele [et al.] // Acta. Eur. Fertil. –1986. – Vol.17. – P. 31-37.

227. Intrauterine adhesions (IUA): has there been progress in understanding and treatment over the last 20 years? / C. Panayotidis [et al.] //

Gynecol. Surg. – 2009. – Vol.6. – P. 197-211.

228. Intrauterine device or estrogen treatment after hysteroscopic uterine septum resection / E.A. Tonguc [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2010. – Vol.109. – P. 226–229.

229. Intrauterine release of oestriol in castrated rhesus monkeys induces local but not peripheral oestrogenic effects: a possible approach for the treatment and prevention of Asherman's syndrome / R.H. Asch [et al.] // *Hum. Reprod.* – 1991. – Vol.6. – P.1373—1378.

230. Intrauterine synechiae after myomectomy; laparotomy versus laparoscopy: non-randomized interventional trial / Asgari Z. [et al.] // *Iran J Reprod Med.* – 2015. – Vol. 13. – №3. – P. 161-168.

231. Isolation and Culture of Epithelial Progenitors and Mesenchymal Stem Cells from Human Endometrium / C.E. Gargett [et al.] // *Biology of reproduction.* – 2009. – Vol.80. – P. 1136–1145.

232. Jones, W.E. Traumatic intrauterine adhesions. A report of 8 cases with emphasis on therapy / W. E. Jones // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1964. – Vol.89. – P. 304-313.

233. Knopman, J. Value of 3D ultrasound in the management of suspected Asherman's syndrome / J. Knopman, A.B. Copperman // *J. Reprod. Med.* – 2007. – Vol.52. – P. 1016–1022.

234. Kodaman, P. Intrauterine adhesions and fertility outcome: how to optimize success? / P. Kodaman, A. Arici // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol.19. – P. 207–214.

235. Krolkowski, A. Asherman syndrome caused by schistosomiasis / A. Krolkowski, K. Janowski, J.V. Larsen // *Obstet. Gynecol.* – 1995. – Vol.85. – P. 898–899.

236. Lalezarie, P. Neutrophil-specific antigens: Immunology and clinical significance / P. Lalezarie, E. Radel // *Semin. Haematol.* – 1974. – Vol.11. – P. 281-290.

237. Lancet, M. A review of Asherman's syndrome, and results of modern treatment / M. Lancet, I. Kessler // *Int. J. Fertil.* – 1988. – Vol.33. – P. 14-24.
238. Latent TGF- β -binding protein 4 modifies muscular dystrophy in mice / A. Heydemann [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation.* – 2009. – Vol.119. – № 12. – P. 3703-3712.
239. Lawrence, D.A. Transforming Growth Factor β : a general review / D. A. Lawrence // *European Cytokine Network.* – 1996. – Vol.7. – №3. – P. 363-374.
240. Leung, P.L. Hysteroscopic appearance of the endometrial cavity following thermal balloon endometrial ablation / P.L. Leung, W.H. Tam, P.M. Yuen // *Fertil. Steril.* – 2003. – Vol.79. – P. 1226–1228.
241. Levine, R.U. Simultaneous laparoscopy and hysteroscopy for intrauterine adhesions / R. U. Levine, R.S. Neuwirth // *Obstet. Gynecol.* – 1973. – Vol.42. – P. 441–445.
242. Live delivery rates in subfertile women with Asherman's syndrome after hysteroscopic adhesiolysis using the resectoscope or the Versapoint system / Zikopoulos K. A. [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2004. – Vol.8. – P. 720–725.
243. Lurie, S. Curettage after midtrimester termination of pregnancy. Is it necessary? / S. Lurie, Z. Appelman, Z. Katz // *J. Reprod. Med.* – 1991. – Vol.36. – P. 786-788.
244. Lysis of intrauterine adhesions using gynecoradiologic techniques / V. Karande [et al.] // *Fertil. Steril.* – 1997. – Vol.68. – P. 658-662.
245. Magos, A. Hysteroscopic treatment of Asherman's syndrome / A. Magos // *Reprod. Biomed. Online.* – 2002. – Vol. 4(Suppl 3). – P. 46–51.
246. Management of intrauterine adhesions: a novel intrauterine device / Tu-Chun-Hua [et al.] // *Med Hypotheses.* – 2013. – Vol.81. – P. 394-396.
247. Management of miscarriage: a randomized controlled trial of expectant management versus surgical evacuation / M. Wieringa-de Waard [et

al.] // *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol.17. – P. 2445-2450.

248. Manual removal of the placenta – its role in intrauterine adhesion formation / A. Golan [et al.] // *Int. J. Fertil.* – 1996. – Vol. 41. – P. 450-451.

249. Maras, B. Is pantetheinase the actual identity of mouse and human vanin-1 proteins? / B. Maras [et al.] // *FEBS. Let.* –1999. – Vol.461. – P. 149–152.

250. March, C.M. Acquired intrauterine adhesions: Asherman's syndrome / C.M. March // In: Adashi, E.Y., Rock, J.A., Rosenwaks, I. (Eds.) // *Reproductive Endocrinology, Surgery and Technology.* – 1996. – Lippincott-Raven, Philadelphia. – P. 1474-1487.

251. March, C.M. Asherman`s syndrome / C.M. March // *Semin. Reprod. Med.* – 2011. – Vol. 29 (2). – P. 83-94.

252. March, C. M. Gestational outcome following hysteroscopic lysis of adhesions / C. M. March, R. Israel // *Fertil. Steril.* – 1981. – Vol.36. – P. 455-459.

253. March, C. M. Hysteroscopic management of intrauterine adhesions / C. March, R. Israel, A. March // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1978. – Vol.130. – P. 653–657.

254. March, C.M. Intrauterine adhesions / C. M. March // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* – 1995. – Vol.22. – P. 491–505.

255. March, C.M. Management of Asherman syndrome / C.M. March // *Reprod. Biomed. Online.* – 2011. – Vol.23. – P. 63–76.

256. Massaguer, J. Transcriptional control by the TGF- β /Smad signaling system / J. Massaguer, D. Wotton // *The EMBO Journal.* – 2000. – Vol.19. – №8. – P. 1745–1754.

257. Massouras, H.G. Intrauterine adhesions; a syndrome of the past with the use of Massouras duck's foot №2 intrauterine contraceptive device / H. G. Massouras // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1973. – Vol.116. – P. 576-578.

258. McComb, P.F. Simplified therapy for Asherman's syndrome / P. F.

McComb, B.L. Wagner // *Fertil. Steril.* – 1997. – Vol.68. – P. 1047–1050.

259. Medical methods for first trimester abortion / R. Kulier [et al.] // *Cochrane Database Syst.Rev.*–2011.–Vol.9. Mode access: 10.1002/14651858.CD002855.pub4

260. Medical treatments for incomplete miscarriage / J.P. Neilson [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – Vol.28. – P. 3.

261. Mencaglia, L. Hysteroscopic treatment of septate and arcuate uterus / L. Mencaglia, C. Tantini // *Gynecol. Endosc.* – 1996. – Vol.5. – P. 151-154.

262. MicroRNA-29b Inhibits Endometrial Fibrosis by Regulating the Sp1-TGF- β 1/Smad-CTGF Axis in a Rat Model / Li J. [et al.] // *Reproductive Sciences.* – 2016. – Vol.23(3). – P. 386-394.

263. Miller, D.A. Clinical risk factors for placenta previa-placenta accrete / D.A. Miller, J.A. Chollet, T.M. Goodwin // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol.177. – P. 210-214.

264. Milot, E. Myeloid nuclear differentiation antigen, neutrophil apoptosis and sepsis / E. Milot, N. Fotouhi-Ardakani, J. G. Filep // *Front. Immun.* – 2012. – Vol.3. – P. 397.

265. Mohamed, I.A. Amnion graft following hysteroscopic lysis of intrauterine adhesions / I.A. Mohamed, K.H. Abd-El-Maeboud // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2006. – Vol.32. – P. 559-566.

266. Molecular classification of human endometrial cycle stages by transcriptional profiling / A.P. Ponnampalam [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2004. – Vol.10. – P. 879–893.

267. Molecular cloning of adipocyte-derived leucine aminopeptidase highly related to placental leucine aminopeptidase/oxytocinase / A. Hattori [et al.] // *J. Biochem.* – 1999. – Vol.125(5). – P. 931-938.

268. Molecular implication of ADAM-15 and 17 in intrauterine adhesions / D. Liu [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* – 2013. – Vol.170. – P. 264–269.

269. Mouse vanin-1 is cytoprotective for islet beta cells and regulates the

development of type 1 diabetes / C. Roisin-Bouffay [et al.] // *Diabetologia*. – 2008. – Vol.51. – P. 1192–2001.

270. Moustakas, A. Smad regulation in TGF- β signal transduction / A. Moustakas, S. Souchelnytskyi, C.-H. Heldin // *Journal of Cell Science*. – 2001. – Vol.114. – № 24. – P. 4359–4369.

271. Myers, E.M. Comprehensive management of severe Asherman syndrome and amenorrhea / E.M. Myers, B.S. Hurst // *Fertil. Steril*. – 2012. – Vol. 97. – P. 160–164.

272. Nagori, C.B. Endometrial regeneration using autologous adult stem cells followed by conception by in vitro fertilization in a patient of severe Asherman's syndrome / C.B. Nagori, S.Y. Panchal, H. Patel // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2011. – Vol.4. – P. 43–48.

273. Nawroth, F. Minihysteroscopy as routine diagnostic procedure in women with primary infertility / F. Nawroth, D. Foth, T. Schmidt // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* – 2003. – Vol.10. – P. 396-398.

274. Neerhof, M.G. Causes of intrauterine growth restriction / M. G. Neerhof // *Clin. Perinatol.* – 1995. – Vol.22. – P. 375-385.

275. NF-kappaB and activator protein1 response elements and the role of histone modifications in IL-1beta-induced TGF-beta1 gene transcription / K.Y. Lee [et al.] // *Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950)*. – 2006. – Vol. 176(1). –P. 603–615.

276. Obstetric complications after treatment of intrauterine synechiae (Asherman's syndrome) / R. Jewelewicz [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1976. – Vol.47. – P. 701-705.

277. Olawale, B.B. Tubal abnormalities in patients with intrauterine adhesion: evaluation using hysterosalpingography / B.B. Olawale, A.O. Ademola, A.G. Gbadebo // *Ann. Afr. Med.* – 2014. – Vol.13. – P. 179-183.

278. Oluwaseun, F.O. Reproductive outcome following hysteroscopic adhesiolysis in patients with Asherman's syndrome / F. O. Oluwaseun // *World*

Journal of Laparoscopic Surgery. –2011. – Vol.4(1). – P. 31-39.

279. Orhue, A.A. A comparison of two adjunctive treatments for intrauterine adhesions following lysis / A.A. Orhue, M.E. Aziken, J.O. Igbefoh // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2003. – Vol.82. – P. 49–56.

280. Outcome of pregnancy after treatment of intrauterine adhesions / G. Oelsner [et al.] // *Obstet.Gynecol.* – 1974. – Vol.44. – P. 341-344.

281. Palter, F. Asherman's syndrome: etiologic factors, patterns of pregnancy loss and treatment results. Results from an international registry / F. Palter, P. Spyrou // *Fertility and Sterility.* – 2003. – Vol.80. – P. 26-37.

282. Panayotidis, C. An unusual case of Asherman's syndrome in a virgin menopausal woman / C. Panayotidis, R. Ranjit // *Gynecol. Surg.* – 2002. – Vol.1. – P. 37-39.

283. Panaprai, P. Risk factors of retained placenta in Siriraj Hospital / P. Panaprai, D. Boriboonhirundarn // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2007. – Vol.90. – P. 1293-1297.

284. Parent, B. Synechies uterines / B. Parent, J. Barbot, J.B. Dubuisson // *Encycl. Med. Chir. Gynecol.* – 1998. – Vol. 140A (Suppl.). – P. 10-12.

285. Pinar, H. Intrauterine adhesions and fertility outcome: how to optimize success? / H. Pinar // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol.19. – P. 207-214.

286. Placenta accreta. An association with fibroids and Asherman Syndrome / A. Al-Serehi [et al.] // *J. Ultrasound Med.* – 2008. – Vol.27. – P. 1623-1628.

287. Polishuk, W.Z. A syndrome of recurrent intrauterine adhesions / W.Z. Polishuk, E. Sadovsky // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1973. – Vol.123. – P. 151-158.

288. Polishuk, W.Z. Intrauterine adhesions: diagnosis and therapy / W.Z. Polishuk, S. Kohane // *Obstet. Gynecol. Digest.* – 1966. – Vol.8. – P. 41.

289. Polishuk, W.Z. Intrauterine device in the treatment of traumatic intrauterine adhesions / W.Z. Polishuk, A. Adoni, I. Aviad // *Fertil. Steril.* –

1969. – Vol.20. – P. 241-249.

290. Polishuk, W.Z. Puerperal endometritis and intrauterine adhesions / W. Z. Polishuk, S.O. Anteby, D. Weinstein // *Int. Surg.* – 1975. – Vol.60. – P. 418–420.

291. Polishuk, W.Z. The Soichet intrauterine device in the treatment of intrauterine adhesions / W.Z. Polishuk, D. Weinstein // *Acta. Eur. Fertil.* – 1976. – Vol.7. – P. 215–218.

292. Pregnancy outcome after office microhysteroscopy in women with unexplained infertility / E.E.M. Seyam [et al.] // *Int. J. Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 9(2). – P. 168-175.

293. Prenatal diagnosis of placenta accreta: sonography or magnetic resonance imaging? / B.K. Dwyer [et al.] // *J. Ultrasound Med.* – 2008. – Vol. 27. – P. 1275-1281.

294. Pressure lavage under ultrasound guidance: a new approach for outpatient treatment of intrauterine adhesions / M. E. Coccia [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2001. – Vol.75. – P. 601-606.

295. Preston, G.M. Isolation of the cDNA for erythrocyte integral membrane protein of 28 kilodaltons: member of an ancient channel family / G.M. Preston, P. Agre // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1991. – Vol.15. – P. 11110-11114.

296. Preutthiban, S. A prospective comparative study between hysterosalpingography and hysteroscopy in the detection of intrauterine pathology in patients with infertility / S. Preutthiban, V. Linasmita // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2003. – Vol.29. – P. 33-37.

297. Prevalence and Impact of Chronic Endometritis in Patients With Intrauterine Adhesions: A Prospective Cohort Study / Y. Chen [et al.] // *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* – 2017. – Vol 24. – №1. – P. 74-79.

298. Prevalence of Asherman's syndrome after secondary removal of placental remnants or a repeat curettage for incomplete abortion / I.C.D.

Westendorp [et al.] // Hum. Reprod. – 1998. – Vol.13. – P. 3347-3350.

299. Prevention et traitement des synechies endouterines: revue de la littérature / S. Warembourg [et al.] // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. – 2014. Mode access: <https://10.1016/j.jgyn.2014.10.014>.

300. Prevention of intrauterine post-surgical adhesions in hysteroscopy. A systematic review / A. Di Spiezio Sardo [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2016. – Vol. 203. – P. 182-192.

301. Preventive effect of oral mucosal epithelial cell sheets on intrauterine adhesions / G. Kuramoto [et al.] // Human Reproduction. – 2015. – Vol.30. – №2. – P. 406–416.

302. Progesterone regulation of implantation-related genes: new insights into the role of oestrogen / H. Dassen [et al.] // Cell. Mol. Life Sci. – 2007. – Vol.64. – P. 1009–1032.

303. Protopapas, A. Myometrial scoring: a new technique for the management of severe Asherman's syndrome / A. Protopapas, A. Shushan, A. Magos // Fertil Steril. – 1998. – Vol. 69. – P. 860–864.

304. Ramirez-Sanchez, L.R. Sinequias intrauterinas posterior al uso del resectoscopio con energia electrica monopolar / L. R. Ramirez-Sanchez, J. Alanis-Fuentes, L. Morales-Dominguez // Ginecol. Obstet. Mex. – 2015. – Vol.83. – P. 340-349.

305. Reconstruction of Endometrium from Human Endometrial Side Population Cell Lines / I. Cervello [et al.] // PLoS ONE 6(6): e21221. – 2011. – Mode access: <https://10.1371/journal.pone.0021221>.

306. Reddy, S. Surgical management of complete obliteration of the endometrial cavity / S. Reddy, J.A. Rock // Fertil. Steril. – 1997. – Vol.67. – P. 172–174.

307. Regulation of LH receptor and PGF2alpha receptor signaling by the regulator of G protein signaling 2 (RGS2) in human and mouse granulosa cells / Y.L. Wu [et al.] // Chin. J. Physiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 282–291.

308. Regulation of T cell activation, anxiety, and male aggression by

RGS2 / A. J. Oliveira-Dos-Santos [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. –USA. – 2000. – Vol.97. – P. 12272–12277.

309. Regulation of the human leukocyte-derived arginine aminopeptidase/endoplasmic reticulum-aminopeptidase 2 gene by interferon-gamma / T. Tanioka [et al.] // Febs. J. – 2005. – Vol. 272(4). – P. 916-928.

310. Regulation of the immunoexpression of aquaporin 9 by ovarian hormones in the rat oviductal epithelium / M.C. Branes [et al.] // Am J Physiol Cell Physiol. – 2005. – Vol. 288. – P.1048-1057.

311. Reproductive outcome following hysteroscopic adhesiolysis in Asherman's syndrome / Z. Katz [et al.] // Int. J. Fertil. Menopausal Stud. – 1996. – Vol.41. – P. 462-465.

312. Reproductive outcome following hysteroscopic adhesiolysis in patients with infertility due to Asherman's syndrome / K.K. Roy [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2010. – Vol. 281. – P. 355–361.

313. Reproductive outcome of patients with Asherman's syndrome: a SAIMS experience / Sh. Bhandari [et al.] // J Reproductive Infertil. –2015. –Vol. 16(4). –P.229-235.

314. Resectoscopic management of mullerian fusion defects / A.H. DeCherney [et al.] // Fertil. Steril. – 1986. – Vol. 45. – P. 726-728.

315. Results of centralized Asherman surgery, 2003-2013 / M.F. Hanstede [et al.] // Fertility&Sterility. – 2015. – Vol. 104(6). – P. 1561-1568.

316. Review of intrauterine adhesiolysis at the Aminu Kano Teaching Hospital, Kano, Nigeria / S.A. Gaya [et al.] // Ann. Afr. Med. – 2012. –Vol.11. – P. 65-69.

317. RGS-insensitive Galpha subunits: probes of Galpha subtype-selective signaling and physiological functions of RGS proteins / K. Kaur [et al.] // Methods Mol Biol. – 2011. – Vol.756. – P. 75–98.

318. Risk of postpartum uterine synechiae following uterine compression suturing during postpartum haemorrhage / M.I. Ibrahim [et al.] //

Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. – 2013. – Vol.53. – P. 37–45.

319. Roberts, A.B. Transforming growth factor- β / A.B. Roberts, M.B. Sporn // *Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*. – 1996. – P. 275-308.

320. Robinson, J.K. Postoperative adhesiolysis therapy for intrauterine adhesions (Asherman's syndrome) / J. K. Robinson, L.M. Swedarsky, K.B. Isaacson // *Fertil. Steril.* – 2008. – Vol.90. – P. 409-414.

321. Rock, J.A. A modification of technique for hysteroscopic lysis of severe uterine adhesions / J. A. Rock, M. Singh, A.A. Murphy // *J. Gynecol. Surg.* – 1993. – Vol.9. – P. 191-193.

322. Role of endometrial suppression on the frequency of intrauterine adhesions after resectoscopic surgery / O. Taskin [et al.] // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* – 2000. – Vol.7. – P. 351–354.

323. Role of Transforming Growth Factor- β 1 and Smads Signaling Pathway in Intrauterine Adhesion / U. Salma [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2016. – P.1-13.

324. Romer, T. Post-abortion-hysteroscopy — a method for early diagnosis of congenital and acquired intrauterine causes of abortions / T. Romer // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1994. – Vol.57. – P. 171–173.

325. S100A8/A9 deficiency in nonhealing venous leg ulcers uncovered by multiplexed antibody microarray profiling / H. Trostrup [et al.] // *The British journal of dermatology*. – 2011. – Vol.165. – P. 292-301.

326. S100A8/A9 is an important host defence mediator in neuropathic foot ulcers in patients with type 2 diabetes mellitus / H. Trostrup [et al.] // *Archives of dermatological research*. – 2016. – Vol. 308(5). – P. 347-355.

327. S100A8-S100A9 protein complex mediates psoriasis by regulating the expression of complement factor C3 / H. B. Schonhaler [et al.] // *Immunity*. – 2013. – Vol.39. – P. 1171-1181.

328. S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules / D. Foell [et al.] // *Journal of leukocyte biology*. – 2007. – Vol. 81(1). – P. 28–37.

329. Salma, U. Diagnosis and treatment of intrauterine adhesions / U. Salma, D. Xu, M. S. A. Sheikh // *Bangladesh Journal of Medical Science*. – 2011. – Vol.10. – №2. – P. 72–82.

330. Sanad, A.S. Hysteroscopic adhesiolysis: efficacy & safety / A.S. Sanad, M.E. Aboufotouh // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2016. – Vol.294. – P. 1-6.

331. Sayasith, K. Expression, Regulation, and Promoter Activation of Vanin-2 (VNN2) in Bovine Follicles Prior to Ovulation / K. Sayasith, J. Sirois, G. Lussier // *Biology of reproduction*. – 2013. – Vol.89(4).– P. 1–11.

332. Schenker, J.G. Etiology of and therapeutic approach to synechic uteri / J. G. Schenker // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 1996. – Vol. 65. – P. 109-113.

333. Schenker, J. G. Intrauterine adhesions: an updated appraisal / J. G. Schenker, E. J. Margalioth // *Fertil. Steril.* – 1982. – Vol. 37. – P. 593–610.

334. Schiopu, A. S100A8 and S100A9. DAMPs at the crossroads between innate immunity, traditional risk factors, and cardiovascular disease / A. Schiopu, O.S. Cotoi // *Mediators of inflammation*. – 2013. Mode access: <https://10.1155/2013/828354>

335. Schlaff, W.D. Preoperative sonographic measurement of endometrial pattern predicts outcome of surgical repair in patients with severe Asherman's syndrome / W. D. Schlaff, B.S. Hurst // *Fertil. Steril.* – 1995. – Vol.63. – P. 410–413.

336. Serum and tissue hormone levels of vaginally and orally administered estradiol / D. Tourgeman [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1999. – Vol.180. – P. 1480-1483.

337. Shaffer, W. Role of uterine adhesions in the cause of multiple pregnancy losses / W. Shaffer // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 1986. – Vol.29. – P. 912–924.

338. Sher, G. Vaginal sildenafil (Viagra): a preliminary report of a novel method to improve uterine artery blood flow and endometrial development

in patients undergoing IVF / G. Sher, J. D. Fisch // *Hum. Reprod.* – 2000. – Vol.15. – P. 806–809.

339. Shi-Wen, X. Regulation and function of connective tissue growth factor/CCN2 in tissue repair, scarring and fibrosis / X. Shi-Wen, A. Leask, D. Abraham // *Cytokine & growth factor reviews.*–2008.– Vol.19(2). – P. 133–144.

340. Shokeir, T.A. The nature of intrauterine adhesions following reproductive hysteroscopic surgery as determined by early and late follow-up hysteroscopy: clinical implications / T.A. Shokeir, M.Fawzy, M.Tatongy // *Arch.Gynecol.Obstet.* – 2008. – Vol.277. – P. 423–427.

341. Short-term clinical effects of 68 cases of transcervical resection of adhesions / Y. He [et al.] // *Biomedical Research.* – 2017. – Vol. 28(5). – P. 2267-2271.

342. Skowronski, M. T. Distribution and quantitative changes in amounts of aquaporin 1, 5 and 9 in the pig uterus during the estrous cycle and early pregnancy / M. T. Skowronski // *Reproductive Biology and Endocrinology.* – 2010. – Vol.8. – P. 109.

343. Smith, L.F.P. Incidence of pregnancy after expectant, medical, or surgical management of spontaneous first trimester miscarriage: long term follow-up of miscarriage treatment (MIST) randomised controlled trial / L. F. P. Smith, P. D. Ewings, C. Quintan // *Br. Med. J.* – 2009. – Vol.339. – P. 3827.

344. Soares, S.R. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases / S. R. Soares, M.M. Barbosa dos Reis, A.F. Camargos // *Fertil. Steril.* – 2000. – Vol.73. – P. 406–411.

345. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical practice guidelines Adhesion prevention in gynaecological surgery / D. Robertson [et al] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2010. – Vol.111. – P. 193–197.

346. Stillman, R.J. Association between mullerian duct malformations and Asherman syndrome in infertile women / R. J. Stillman, N. Asarkof // *Obstet. Gynecol.* – 1985. – Vol. 65. – P. 673–677.

347. Structural determinants of G-protein alpha subunit selectivity by regulator of G-protein signaling 2 (RGS2) / A. J. Kimple [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 284. – P. 19402–19411.

348. Sugimoto, O. Diagnostic and therapeutic hysteroscopy for traumatic intrauterine adhesions / O. Sugimoto // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1978. – Vol.131. – P. 539–547.

349. Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage: prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome / A.B. Hooker [et al.] // *Human Reproduction Update.* – 2014. – Vol.20. – №2. – P. 262–278.

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

351. Taylor, A. Aminopeptidases: structure and function / A. Taylor // *Faseb. J.* – 1993. – Vol. 7(2). – P. 290-298.

352. Taylor, P.J. Significance of intrauterine adhesions detected hysteroscopically in eumenorrhic infertile women and the role of antecedent curettage in their formation / P. J. Taylor, D.C. Cumming, P. J. Hill // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1981. – Vol.139. – P. 239-242.

353. The American Fertility Society: Classifications of adnexal adhesions, distal tubalocclusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Mullerian anomalies and intrauterine adhesions / *Fertil. Steril.* – 1988. – Vol. 49. – P. 944–955.

354. The antiadhesive agent sodium hyaluronate increases the proliferation rate of human peritoneal mesothelial cells / M.M. Reijnen [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2000. – Vol. 74. – P. 146–151.

355. The Ca²⁺-binding proteins S100A8 and S100A9 are encoded by novel injury-regulated genes / I. S. Thorey [et al.] // *The Journal of biological chemistry.* – 2001. – Vol. 276. – P. 35818-35825.

356. The degree of fluid absorption during hysteroscopic surgery in patients pretreated with goserelin / O. Taskin [et al.] // JAAGL. – 1996. – Vol. 3. – P. 555-559.

357. The ERAP2 gene is associated with preeclampsia in Australian and Norwegian populations / M. P. Johnson [et al.] // Hum. Genet. – 2009. – Vol. 126(5). – P. 655-666.

358. The expression of marker for endometrial stem cell and fibrosis was increased in intrauterine adhesions / J. Hu [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2015. – Vol. 8(2). – P. 1525-1534.

359. The Gene Ontology Consortium. Expansion of the Gene Ontology knowledgebase and resources / Nucleic Acids Res. – 2017. – Vol. 45(D1). – P.331-338.

360. The incidence of intrauterine adhesions following spontaneous abortion / A. Adoni [et al.] // Int. J. Fertil. – 1982. – Vol.27. – P. 117-118.

361. The induction of CCN2 by TGFbeta1 involves Ets-1 / J. P. Van Beek [et al.] // Arthritis research & therapy. – 2006. – Vol. 8(2). – P.36.

362. The influence of the location and extent of intrauterine adhesions on recurrence after hysteroscopic adhesiolysis / J.H. Yang [et al.] // BJOG. – 2015. Mode access://[http:10.1111/1471-0528.13353](http://10.1111/1471-0528.13353).

363. The obstetrical future of women who have been operated on for uterine synechiae. 107 cases operated on / Y. Rochet [et al.] // J. Obstet. Biol. Reprod. – 1979. – Vol. 8. – P. 8.

364. The overexpression of TGF-b and CCN2 in intrauterine adhesions involves the NF-kB signaling pathway / X. Xue [et al.] // PLoSONE. – 2015. – Vol.10(12). – Mode access://[http:10/1371/journal.pone.0146159](http://10.1371/journal.pone.0146159).

365. The pathology of postcurettage adhesions / A. Foix [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1966. – Vol.96. – P. 1027-1033.

366. The role of Seprafilm bioresorbable membrane in the prevention and therapy of endometrial synechiae / V.S. Tsapanos [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. – 2002. – Vol.63. – P. 10-14.

367. The separation procedure for intrauterine adhesions (synechia uteri) under roentgenographic view / T. Ikeda [et al.] // *Fertil. Steril.* – 1981. – Vol.36. – P. 333-338.

368. The transcription factors steroidogenic factor-1 and SOX9 regulate expression of Vanin-1 during mouse testis development / M.J. Wilson [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol.280. – P. 5917–5923.

369. The value of MRI in the assessment of traumatic intra-uterine adhesions (Asherman's syndrome) / A.C. Bacelar [et al.] // *Clin Radiol.* – 1995. – Vol.50. –P. 80–83.

370. The value of pre-operative treatment with GnRH analogues in women with submucous fibroids: a double blind, placebo-controlled randomized trial / D. Mavrelou [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2010. – Vol.25. – P. 2264-2269.

371. Three-dimensional hysterosonography versus hysteroscopy for the detection of intracavitary uterine abnormalities / N. Makris [et al.] // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2007. – Vol.97. – P. 6–9.

372. Toaff, R. Traumatic hypomenorrhea-amenorrhea (Asherman's syndrome) / R. Toaff, S. Ballas // *Fertil. Steril.* – 1978. – Vol.30. – P. 379–387.

373. Transgenic mice with increased plasma levels of TGF- β develop progressive renal disease / J.B. Kopp [et al.] // *Laboratory Investigation.* – 1996. – Vol. 74. – №6. – P. 991-1003.

374. Transvaginal sonographic evaluation at different menstrual cycle phases in diagnosis of uterine lesions / M. Hajishaiha [et al.] // *Int. J. Womens Health.* – 2011. – Vol.3. – P. 353–357.

375. Transvaginal sonohysterographic evaluation of intrauterine adhesions / B. Salle [et al.] // *J. Clin. Ultrasound.* – 1999. – Vol.27. – P. 131–134.

376. Treatment of minimal and moderate intrauterine adhesions (Asherman syndrome) / B. Ismajovich // *J. Reprod. Med.* – 1985. – Vol.30. – P.

769–772.

377. Tsujimoto, M. The oxytocinase subfamily of M1 aminopeptidases / M. Tsujimoto, A. Hattori // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2005. – Vol. 1751(1). – P. 9-18.

378. Two human genes related to murine Vanin-1 are located on the long arm of human chromosome 6 / F. Galland [et al.] // *Genomics.* – 1998. – Vol.53. – P. 203–213.

379. Ultrasound is the optimal choice for guidance in difficult hysteroscopy / J. D. Kresowik [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol.39. – P. 715–718.

380. Use of the copper intrauterine device in the management of secondary amenorrhea / F. Vesce [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2000. – Vol.73. – P. 162–165.

381. Valle, R.F. Intrauterine adhesions: hysteroscopic diagnosis classification, treatment, and reproductive outcome / R. F. Valle, J.J. Sciarra // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1988. – Vol.158. – P. 1459–1470.

382. Vanin 1, a novel GPI-linked perivascular molecule involved in thymus homing / M. Aurrand-Lions [et al.] // *Immunity.* – 1996. – Vol.5. – P.391–405.

383. Vanin-1 licenses inflammatory mediator production by gut epithelial cells and controls colitis by antagonizing peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity / C. Berruyer [et al.] // *J Exp Med.* –2006. – Vol.203. –P.2817–2827.

384. Vanin genes are clustered (human 6q22-24 and mouse 10A2B1) and encode isoforms of pantetheinase ectoenzymes / F. Martin [et al.] // *Immunogenetics.* – 2001. – Vol.53. – P. 296–306.

385. Vascular changes in traumatic amenorrhea and hypomenorrhea / W.Z. Polishuk [et al.] // *Int. J. Fertil.* – 1977. – Vol.22. – P. 189-192.

386. Ventolini G. Hysteroscopy in the evaluation of patients with recurrent pregnancy loss / G. Ventolini, M. Zhang, J. Gruber // *Surg. Endosc.* –

2004. – Vol.18. – P. 1782–1784.

387. Verrecchia, F. Identification of novel TGFb/smad gene targets in dermal fibroblasts using a combined cDNA microarray/promoter transactivation approach / F. Verrecchia, M. – L. Chu, A. Mauviel // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2001. – Vol.276. – №20. –P. 17058–17062.

388. Wamsteker, K. Diagnostic hysteroscopy: technique and documentation. In *Endoscopic surgery for gynecologists* / K. Wamsteker, S.D. Blok // Edited by Sutton C, Diamond M. – 1993. – Philadelphia, PA. – WB Saunders.

389. Water permeability of an ovarian antral follicle is predominantly transcellular and mediated by aquaporins / N.A. McConnell [et al.] // *Endocrinology*. – 2002. – Vol.143. – P. 2905-2912.

390. Wojtczak, L. Protection by pantothenic acid against apoptosis and cell damage by oxygen free radicals—the role of glutathione / L. Wojtczak, V. S. Slyshenkov // *Biofactors*. – 2003. –Vol.17. – P. 61–73.

391. Wu, N. Migration inhibitory factor-related protein (MRP) 8 and MRP14 are differentially expressed in free-electron laser and scalpel incisions. *Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society* / N. Wu, J.M. Davidson. – 2004. – Vol.12. – P. 327-336.

392. Yasmin, H. Hysteroscopic management of Asherman's syndrome / H. Yasmin, A. Nasir, K.J. Noorani // *J. Pak. Med. Assoc.* – 2007. – Vol. 57(11). – P. 553–555.

393. Zheng, B. Divergence of RGS proteins: evidence for the existence of six mammalian RGS subfamilies / B. Zheng, L. De Vries, M. Gist Farquhar // *Trends Biochem. Sci.* – 1999. – Vol.24. – P. 411–414.

394. Zinger, M. Successful use of vaginal sildenafil citrate in two infertility patients with Asherman's syndrome / M. Zinger, J. H. Liu, M.A. Thomas // *J. Womens Health (Larchmt)*. – 2006. – Vol.15. – P. 442–444.

Алгоритм ведения пациенток репродуктивного возраста

с внутриматочными синехиями

