

# Эффективность применения протеолитической терапии в комплексном лечении пациенток с внутриматочными синехиями II степени

**Е.И. Кравцова**✉, ORCID: 0000-0001-8987-7375, e-mail: luzum69@mail.ru

**И.И. Куценко**, ORCID: 0000-0003-0938-8286

**Л.А. Холина**, ORCID: 0000-0002-6778-4087

**Г.А. Аникина**

Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

## Резюме

**Введение.** В статье рассмотрены возможности комплексной терапии пациенток с синдромом Ашермана.

**Цель исследования:** представить опыт комплексного лечения больных с синдромом Ашермана с использованием ферментного протеолитического препарата – бовгиалуронидаза азоксимера.

**Материал и методы.** Обследовано 43 пациентки с синдромом Ашермана. Использовали ТВУЗИ, гистероскопию, внутриматочное разделение синехий, гистологическое исследование соскоба эндометрия, определяли IL-6, IL-10, VEGF-A и TGFβ1 в цервикальной слизи. Лечение включало гистероскопию, разделение внутриматочных синехий и использование препарата Лонгидазы в/м в дозе 3000 МЕ 1 раз в 3 дня курсом 5 инъекций и далее по 1 суппозиторию (3000 МЕ) интравагинально 1 раз в 2 дня – 15 введений) на фоне циклической эстроген-гестагенной терапии.

**Результаты.** При оценке изменений в локальном иммунологическом статусе у пациенток с синдромом Ашермана на фоне применения бовгиалуронидазы азоксимера через 6 месяцев наблюдения отмечено статистически значимое снижение противовоспалительного индекса (ПВИ) и TGFβ1/VEGF-A-соотношения в цервикальной слизи до результатов здоровых женщин репродуктивного возраста (контроль). ПВИ – 0,68 (0,02) у.е. 1 группа против 0,65 (0,03) у.е. (в контроле),  $p = 0,87$  и TGFβ1/VEGF-A – 1,8 (0,3) у.е. против 1,4 (0,2) у.е. соответственно,  $p = 0,84$ .

**Заключение.** При анализе клинической эффективности бовгиалуронидаза азоксимера в комплексной терапии 21 женщины с внутриматочными синехиями II степени отмечено восстановление менструального цикла у 18/21 (85,7%) пациенток, уменьшение болезненности менструации у 11/21 (52,3%) пациенток. Через 12 месяцев после проведенной терапии спонтанная беременность наступила у 6/21 (28,5%) пациенток с бесплодием и у 2/21 (9,5%) с невынашиванием. Все беременности закончились срочными родами.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, синдром Ашермана, протеолитическая терапия, цитокины, бовгиалуронидаза азоксимер

**Для цитирования:** Кравцова Е.И., Куценко И.И., Холина Л.А., Аникина Г.А. Эффективность применения протеолитической терапии в комплексном лечении пациенток с внутриматочными синехиями II степени. *Медицинский совет.* 2020;(3):170–175. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-170-175.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Efficacy of proteolytic therapy in the comprehensive management of patients with second-degree intrauterine synechia

**Elena I. Kravtsova**✉, ORCID: 0000-0001-8987-7375, e-mail: luzum69@mail.ru

**Irina I. Kutsenko**, ORCID: 0000-0003-0938-8286, e-mail: luzum69@mail.ru

**Lyudmila A. Kholina**, ORCID: 0000-0002-6778-4087

**Galina A. Anikina**

Kuban State Medical University; Krasnodar, 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia

## Abstract

**Introduction.** The article discusses the possibilities of comprehensive management for patients with Asherman's syndrome.

**Objective:** to describe the experience in comprehensive management of patients with Asherman's syndrome using an enzymatic proteolytic agent – bovygialuronidase azoximer.

**Material and methods.** A total of 43 patients with Asherman's syndrome were examined. The examination methods included transvaginal ultrasound (TVUS), hysteroscopy, intrauterine dissection of synechia, endometrial histopathological examination, IL-6, IL-10, VEGF-A and TGFβ1 test in cervical mucus. The treatment included hysteroscopy, dissection of intrauterine synechia and use of Longidaza I.M. at a dose of 3000 IU once every three days for the course – 5 injections followed up by 1 supposi-

tory (3000 ME) intravaginally once every two days for the course – 15 applications) on the top of already administered cyclic estrogen gestagen therapy.

**Results.** A statistically significant reduction of anti-inflammatory index (All) and TGF $\beta$ 1/VEGF-A ratio in cervical mucus up to the test results of healthy women of reproductive age (controls) was observed in assessing changes in the local immunological status in patients with Asherman's syndrome under pressure of azoximer bovgyoluronidase therapy after 6 months of observation. All – 0.68 (0.02) c.u. Group 1 against 0.65 (0.03) c.u. (in control),  $p = 0.87$  and TGF $\beta$ 1/VEGF-A – 1.8 (0.3) c.u. against 1.4 (0.2) c.u. accordingly,  $p = 0.84$ .

**Conclusions.** Analysis of clinical efficacy of azoximer bovgyaluronidase in the comprehensive management of 21 women with second-grade intrauterine synechia showed recovery of menstrual cycle in 18/21 (85.7%) patients, relief of menstrual pain in 11/21 (52.3%) patients. 6/21 (28.5%) patients with infertility and 2/21 (9.5%) patients with miscarriage obtained spontaneous pregnancy 12 months after the therapy. All pregnancies ended in term births.

**Keywords:** chronic endometritis, asherman's syndrome, proteolytic therapy, cytokines, Bolgelerinde socimer

**For citation:** Kravtsova E.I., Kutsenko I.I., Kholina L.A. Efficacy of proteolytic therapy in the comprehensive management of patients with second-degree intrauterine synechia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):170–175. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-170-175.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Основой формирования внутриматочных синехий является фиброз ткани со стиранием различий между функциональным и базальным слоем эндометрия, сопровождающийся снижением ангиогенеза и неоваскуляризации. Причины развития синдрома Ашермана (СА) связаны с повреждением полости матки в результате диагностического или лечебного curettage полости матки, введением внутриматочных контрацептивов, сопутствующим или индуцированным манипуляциями хроническим эндометритом [1]. Важную роль в патогенезе хронического эндометрита, а следовательно, и при синдроме Ашермана играет дисбаланс между процессами пролиферации и апоптоза, преобладание провоспалительного цитокинового ответа на местном уровне (IL-8, TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , IL-6), общее снижение плотности сосудов в эндометрии с подавлением экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF). Воспаление эндометрия при СА сопровождается развитием фиброза с повышением концентрации в очаге воспаления трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ 1) и фактора роста соединительной ткани (CTGF), стимулирующих миграцию фибробластов, синтез матриксных белков, апоптоз эпителиальных клеток и ингибирующих разрушение протеаз [1–3]. Связанная с подавлением неоангиогенеза недостаточность микроциркуляции в эндометрии приводит к развитию гипоксии и ишемии ткани, активации пролиферации экстрацеллюлярного матрикса и фибробластов, что также способствует потере клеток эндометрия с заменой стромальных клеток эндометрия фиброзной тканью с формированием синехий в полости матки [4]. Эндометрий при этом становится более тонким и теряет свою рецептивную активность [5].

Морфофункциональное повреждение эндометрия является причиной вторичной маточной аменореи или гипомеменструального синдрома и бесплодия.

Первичный этап диагностики синдрома Ашермана основан на ультразвуковой визуализации внутриматочных

синехий. Однако основным методом диагностики и лечения является гистероскопия с обнаружением и интраоперационным разделением внутриматочных синехий [6]. В послеоперационном периоде используется циклическая гормональная эстроген-гестагенная терапия, противовоспалительные препараты, различные внутриматочные устройства и противоспаечные барьеры. При этом частота рецидивирования заболевания, по данным разных авторов, колеблется от 23,5 до 62,5% [7].

**Цель исследования:** представить опыт комплексного лечения больных с синдромом Ашермана с использованием ферментного протеолитического препарата Лонгидаза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе гинекологического отделения Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ и ГБУЗ Роддома г. Краснодара в период с 2018 по 2020 г. На основе письменного добровольного согласия (Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации) в исследование были включены 43 пациентки с внутриматочными синехиями II степени. Выраженность патологического процесса в полости матки определялась интраоперационно во время проведения гистероскопии в начале I фазы менструального цикла (при отсутствии аменореи) согласно классификации Европейской ассоциации гинекологов-эндоскопистов (ESH, 1989). Использовался хирургический гистероскоп В.И.О.Н. (Karl Storz). Во время гистероскопии всем пациенткам выполнено разделение синехий при помощи гистероскопических ножниц.

К критериям исключения отнесены выявленное при обследовании наличие ВИЧ-инфицирования, вирусных гепатитов, сифилиса, гонококковой, хламидийной, уреоплазменной, микоплазменной, вирусной (цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус папилломы человека), трихомонадной, грибковой инфекции, миомы матки и аденомиоза, острой экстрагенитальной и тяжелой и средне-тяжелой хронической экстрагенитальной патологии.

Всем пациенткам до операции проведено комплексное обследование, включая микроскопическое и микробиологическое исследование отделяемого вагины и цервикального канала. При необходимости проводили санацию нижнего отдела гениталий.

Предварительный диагноз был выставлен на основании ультразвукового исследования. Учитывая ранее проведенные исследования [8], подтверждающие корреляцию содержания биологически активных молекул в цервикальной слизи и эндометрии, на дооперационном этапе и через 3 месяца терапии в цервикальной слизи на 5–7 день цикла определяли IL-6, IL-10, VEGF-A и TGFβ1 методом иммуноферментного анализа (ASCENT, Финляндия) с использованием соответствующей панели моноклональных антител (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Ростов-на-Дону). Рассчитывали провоспалительный индекс (ПВИ) как отношение IL-6/IL-10, у.е., и соотношение VEGF-A/TGFβ1, у.е. В послеоперационном периоде всем пациенткам назначалась терапия комбинированным эстроген-гестагенным препаратом, содержащим эстрадиол 2 мг (первые 14 таблеток) и эстрадиол 2 мг дидрогестерон 10 мг (вторые 14 таблеток), в течение 6 месяцев. В дальнейшем больные были разделены на две группы. С целью коррекции выявленных иммунных нарушений и для предупреждения рецидива фиброизирования полости матки части пациенток была назначена противоспаечная терапия бовгиалуронидаза азоксимером (Лонгидаза) [9].

1-ю группу составила 21 пациентка, которым с 1-го дня послеоперационного периода применяли бовгиалуронидаза азоксимер (Лонгидаза) в/м в дозе 3000 ME 1 раз в 3 дня курсом 5 инъекций и далее по 1 суппозиторию (3000 ME) интравагинально 1 раз в 2 дня – 15 введений.

2-я группа – 22 пациентки, которым с 1-го дня послеоперационного периода применяли диклофенак (ректальные суппозитории – 100 мг) 1 раз в день, 10 введений на курс.

3-я группа (контроль иммунологических параметров цервикальной слизи) – 22 здоровые пациентки репродуктивного возраста.

Комплаентность пациентов оценивалась по клинико-психологической тестовой методике (шкала Мориски – Грин): комплаентные пациентки набирали 4 балла (2 балла и менее – «неприверженные», 3 балла – «недостаточно приверженные»).

Оценку эффективности терапии проводили через 6 месяцев терапии на 5–7 день менструального цикла (клинический, ультразвуковой и иммунологический контроль), при обнаружении ультразвуковых признаков внутриматочных синехий проводили повторную лечебно-диагностическую гистероскопию.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Microsoft Office Excel 2013. Статистическую значимость различий рассчитывали с использованием t-критерия и критерия Манна – Уитни (U). Данные представлены как среднее и стандартное отклонение M(SD). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

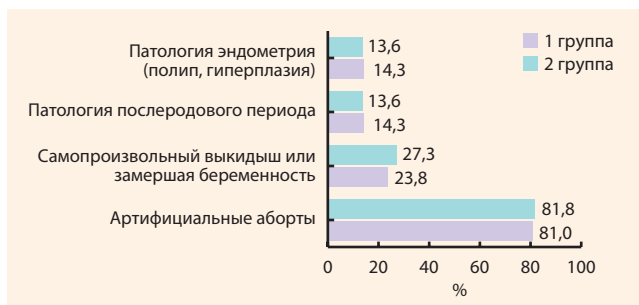
Возраст пациенток обеих групп был сопоставим и составил 33,5(3,2) года в первой группе и 34,2 (4,1) во второй группе. Средний возраст менархе составил 12(1,2) лет. Средний возраст начала половой жизни – 18,1(2,1) года. При первичном обращении пациентки предъявляли жалобы на аменорею – 2/43 (4,6%) пациентки, гипоменструальный синдром – 41/43 (95,3%), дисменорею – 29/43 (67,4%), бесплодие – 19/43 (44,1%), невынашивание беременности – 8/43 (18,6%).

В репродуктивном анамнезе у пациенток 32/43 (74,4%) были срочные роды, у 6/43 (13,9%) – преждевременные роды, у 35/43 (81,3%) – искусственные аборты, 10/43 (23,3%) – самопроизвольные выкидыши и замершие беременности.

Все пациентки имели в анамнезе выскабливания полости матки (рис. 1).

● **Рисунок 1.** Причины выскабливания полости матки у пациенток с синдромом Ашермана

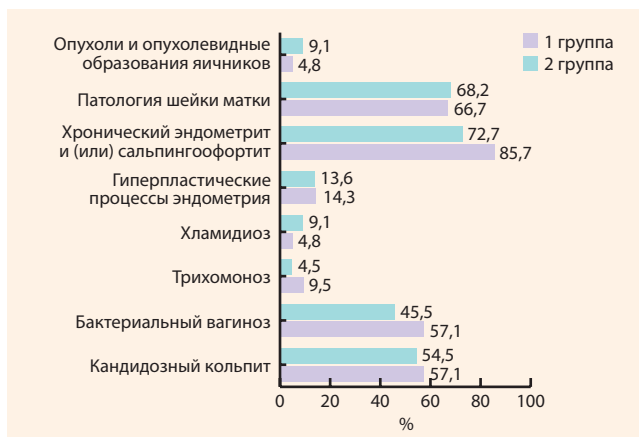
● **Figure 1.** The reasons for curettage of the uterine cavity in women with Asherman syndrome



Среди причин выскабливания преобладали искусственные аборты и «абразия» в связи с замершей беременностью или самопроизвольным выкидышем. По совокупности причин выскабливания полости матки по группам пациентки были сопоставимы. В гинекологическом анамнезе преобладали воспалительные заболевания органов малого таза (рис. 2).

● **Рисунок 2.** Гинекологический анамнез пациенток с синдромом Ашермана

● **Figure 2.** Gynecological history of patients



При проведении лечебно-диагностической гистероскопии у всех пациенток были обнаружены внутриматочные синехии II степени, которые интраоперационно были разрушены с помощью механических ножниц. По результатам гистологического исследования соскоба эндометрия у 100% пациенток был диагностирован хронический эндометрит, сопровождавшийся лимфоидной инфильтрацией и фиброзными изменениями стромы эндометрия. Наличие хронического воспалительного процесса у обследуемых пациенток подтверждалось изменениями в цитокиновом каскаде на местном уровне с активацией провоспалительных реакций. ПВИ цервикальной слизи у пациенток с синдромом Ашермана превышал показатель в группе контроля более чем в два раза, за счет повышенного уровня IL6. Нарушение микроциркуляции, избыточное отложения фибрина и, как исход, спайкообразование в строме эндометрия у пациенток с синдромом Ашермана опосредовалось статистически значимым снижением экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора (VEGF-A) по сравнению с группой контроля и более чем двукратным увеличением уровня  $\beta$ -трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ ), белкового фактора, стимулирующего процесс фиброза. Преобладание процессов фиброза над процессами ангиогенеза у пациенток с синдромом Ашермана подтверждалось статистически значимым увеличением соотношения TGF $\beta$ 1/VEGF до 3,2 у.е. по сравнению с группой здоровых – 1,0 у.е.,  $p < 0,001$  (табл.).

● **Таблица.** Уровень цитокинов и факторов роста в цервикальной слизи пациенток с синдромом Ашермана сравнительно с пациентками контрольной группы (пг/мл) (M  $\pm$  SD)

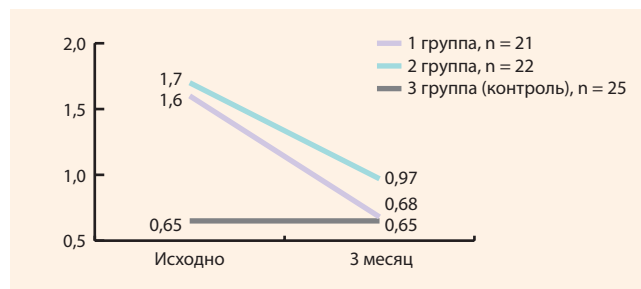
● **Table.** The level of cytokines and growth factors in the cervical mucus of patients with Asherman syndrome compared to patients in the control group (PG / ml) (M(SD))

	1-я группа, n = 21	2-я группа, n = 22	3-я группа (контроль), n = 25
IL6	32,3 (3,2)	31,5 (3,4)	12,3 (2,3)
IL10	20,3 (2,2)	21,2 (4,2)	16,8 (2,3)
ПВИ	1,6 (2,2)	1,7 (0,2)	0,65 (0,08)
VEGF-A	38,1 (4,6)	38,3 (3,6)	56,3 (9,5)
TGF $\beta$ 1	118,3 (10,4)	119,2 (23,3)	54,3 (5,3)
TGF $\beta$ 1/VEGF-A	3,1 (0,9)	1,2 (0,9)	1,0 (0,5)

При оценке изменений в локальном иммунологическом статусе у пациенток 1-й группы через 6 месяцев наблюдения отмечено статистически значимое снижение ПВИ и TGF $\beta$ 1/VEGF-A-соотношения до результатов группы контроля (3-я группа). Так, в финале исследования у пациенток 1-й группы ПВИ составил 0,68(0,02) у.е. против 0,65(0,03) у.е. в 3-й группе (контроль),  $p = 0,87$  и TGF $\beta$ 1/VEGF-A – 1,8(0,3) у.е. – 1-я группа и 1,4(0,2) у.е. – 3 группа,  $p = 0,84$  (рис. 3). Нормализация расчетных показателей произошла за счет статистически значимого снижения уровня IL6 и TGF $\beta$ 1, при выявленном возрастании экспрессии VEGF-A,  $p < 0,001$  (рис. 3, рис. 4).

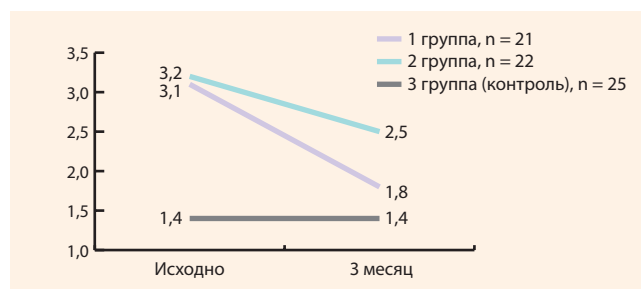
● **Рисунок 3.** Сравнительная динамика ПВИ у пациенток с синдромом Ашермана в зависимости проведенного лечения (у.е.)

● **Figure 3.** Comparative dynamics of PVI in patients with Asherman syndrome depending on the treatment given (c.u.)



● **Рисунок 4.** Сравнительная динамика TGF $\beta$ 1/VEGF у пациенток с синдромом Ашермана в зависимости проведенного лечения (у.е.)

● **Figure 4.** Comparative dynamics of TGF $\beta$ 1/VEGF in patients with Asherman syndrome, depending on the treatment (i.e.)



Во 2-й группе при статистически значимом снижении ПВИ и соотношения TGF $\beta$ 1/VEGF-A ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходными данными результатов группы контроля (3-я группа) достичь не удалось. У пациенток 2-й группы ПВИ составил  $0,97 \pm 0,03$  у.е. против  $0,65 \pm 0,03$  у.е. в 3-й группе (контроль),  $p < 0,001$  и TGF $\beta$ 1/VEGF-A –  $2,5 \pm 0,3$  у.е. – 2-я группа и  $1,4 \pm 0,2$  у.е. – 3-я группа,  $p < 0,001$  (рис. 3, рис. 4).

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что изменение цитокинов в цервикальной слизи связано с действием препарата Лонгидаз.

При УЗИ у 21 (100%) пациентки 1-й группы отмечены правильная дифференциация слоев эндометрия как в первую, так и вторую фазу менструального цикла, а также исчезновение «прерывистости» М-эхо эндометрия. Во 2-й группе ультразвуковая картина соответствовала норме у 15/22 (68,1%) пациенток, у остальных отмечалась повышенная эхогенность, несоответствие толщины эндометрия фазе менструального цикла и неоднородность его структуры.

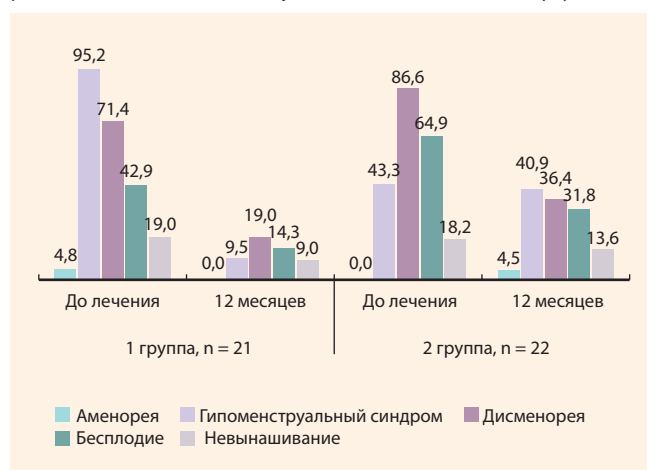
У 7/22 (31,8%) пациенток 2-й группы выполнена офисная гистероскопия. Диагностированы тонкие внутриматочные синехии, сохранялась кровоточивость стенок полости матки и очаги васкуляризации и фиброза, в связи с чем выполнено повторное разделение синехий.

При анализе клинической эффективности препарата Лонгидаз в комплексной терапии синдрома Ашермана выявлено, что в 1-й группе менструальный цикл восстановлен у 18/21 (85,7%) пациенток, уменьшение болезнен-

ности менструации отмечали 11/21 (52,3%) пациентки. Через 12 месяцев после проведенной терапии спонтанная беременность наступила у 6/21 (28,5%) пациенток с бесплодием и у 2/21 (9,5%) с невынашиванием. У пациенток 2-й группы менструальный цикл нормализовался у 12/22 (54,5%) женщин, синдром дисменореи ликвидирован у 6/22 (27,7%) пациенток, беременность наступила у 3/22 (13,6%) пациенток и у 1/22 (4,5%) с невынашиванием (рис. 5). Во всех случаях наступившая беременность закончилась срочными родами.

● **Рисунок 5.** Сравнительная динамика клинической симптоматики у пациенток с синдромом Ашермана после проведенного лечения (%)

● **Figure 5.** Comparative dynamics of clinical symptoms in patients with Ascherman syndrome after treatment (%)



**Комплаентность.** Оценка комплаентности по шкале Мориски – Грин у всех пациенток, включенных в исследование, соответствовала 4 баллам. Все пациентки соответствующей группы получили полный курс терапии препаратом Лонгидаз. Аллергических реакций на препарат отмечено не было. У 1/21 (4,7%) пациентки наблюдалась местная реакция в виде умеренного зуда в области половых органов, у 2/21 (9,4%) отмечена слабовыраженная припухлость в области инъекции. Терапия была продолжена.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Применение препарата Лонгидаз в раннем послеоперационном периоде при синдроме Ашермана патогенетически обосновано, так как ранее доказано, что данный препарат, являющийся макромолекулярным комплексом протеолитического фермента гиалуронидазы, обладает хелатирующей, антиоксидантной, противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью. Антиоксидантный эффект Лонгидазы реализуется за счет способности связывать освобождающиеся при гидролизе гликозаминогликанов ионы железа, которые активируют свободно-радикальные реакции, стимулируют синтез коллагена и ингибиторов гиалуронидазы. В ряде исследований показано, что Лонгидаз обеспечивает выраженный противofiброзный эффект, регулирует синтез медиаторов воспаления (IL-1 и TNF $\alpha$ ) – может повышать или понижать в зависимости от исходного уровня) [7, 9].

Полученные данные обследования 43 пациенток с внутриматочными синехиями II степени свидетельствуют о наличии гиперпродукции в цервикальной слизи IL6, участвующего в персистировании хронического воспаления, усилении продукции TGF- $\beta$ , контролирующего функции фибробластов, ответственные за регенерацию, и снижении экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сравнительный анализ комплексной терапии 43 пациенток с внутриматочными синехиями II степени с использованием препарата Лонгидаз показал клиническую эффективность и подтвердил иммунокомпетентность данного препарата, выражающуюся в способности снижать провоспалительную направленность цитокиновых реакций, предотвращать избыточное фиброзирование и улучшать васкуляризацию эндометрия, способствуя восстановлению менструальной и репродуктивной функции.

Поступила / Received 04.03.2020  
Поступила после рецензирования / Revised 20.03.2020  
Принята в печать / Accepted 20.03.2020

### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Кравцова Е.И., к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии; Куценко И.И., д.м.н., заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, профессор; Холина Л.А., к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, доцент.

Написание текста – Кравцова Е.И., к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии.

Редактирование – Куценко И.И., д.м.н., заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, профессор; Холина Л.А., к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, доцент.

Обработка материала – Аникина Г.А., студентка 6-го курса лечебного факультета.

### Contribution of authors

Research concept and design – Kravtsova E.I., Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Kutsenko I.I., Dr. of Sci. (Med.), Head of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Professor; Kholina L.A., Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Associate Professor.

Writing of the text – Kravtsova E.I., Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.

Edited by – Kutsenko I.I., Dr. of Sci. (Med.), Head of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Professor; Kholina L.A., Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Associate Professor.

Material processing – Anikina G.A., sixth-year student, General Medicine Faculty.



## Список литературы

1. Казачков Е.Л., Казачкова Э.А., Воропаева Е.Е., Мирошниченко Л.Е., Хелашвили И.Г. Морфофункциональная характеристика нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите. *Архив патологии*. 2014;76(3):53–58. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2014/3/030004-19552014311>.
2. Сухих Г.Т., Чернуха Г.Е., Табеева Г.И., Горюнов К.В., Силачев Д.Н. Современные возможности клеточной терапии синдрома Ашермана. *Акушерство и гинекология*. 2018;(5):20–28. doi: 10.18565/aig.2018.5.20-28.
3. Булгакова В.П., Боровиков И.О. Применение препаратов микронизированного натурального прогестерона при подготовке к проведению вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с маточным фактором бесплодия. *Проблемы репродукции*. 2018;24(6):67–75. doi: 10.17116/repro20182406167.
4. Xue X., Chen Q., Zhao G., Zhao J.Y., Duan Z., Zheng P-S. The overexpression of TGF-beta and CCN2 in intrauterine adhesions involves the NF-kappaB signaling pathway. *PLoS One*. 2015;10(12):e0146159. doi: 10.1371/journal.pone.0146159.
5. Yu D., Wong Y.M., Cheong Y., Xia E., Li T.C. Asherman syndrome – one century later. *Fertil Steril*. 2008;89(4):759–779. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.096.
6. AAGL practice report: practice guidelines for management of intrauterine synechiae. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17(1):1–7. doi: 10.1016/j.jmig.2009.10.009.
7. Chen L., Zhang H., Wang Q., Xie F., Gao S., Song Y. et al. Reproductive outcomes in patients with intrauterine adhesions following hysteroscopic adhesiolysis: experience from the largest women's hospital in China. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017;24(2):299–304. doi: 10.1016/j.jmig.2016.10.018.
8. Сеидова Л.А., Перминова С.Г., Демур Т.А. Исследование маркеров рецептивности эндометрия в цервикальной слизи как неинвазивный метод оценки имплантационного потенциала. *Акушерство и гинекология*. 2015;(5):74–79. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Issledovanie-markerov-receptivnosti-endometriya-v-cervikalnoi-slizi-kak-neinvazivnyi-metod-ocenki-implantacionnogo-potenciala.html>.
9. Смирнова Л.Е., Умаханова М.М., Торчинов А.М. Эффективность применения Лонгидазы в комплексной терапии спаечной болезни органов малого таза при эндометриозе. *Фарматека*. 2012;(4):48–51. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8379>.

## References

1. Kazachkov E.L., Kazachkova E.A., Voropaeva E.E., Miroshnichenko L.E., Khelashvili I.G. Morphofunctional characteristics of impaired endometrial receptivity in chronic endometritis. *Archiv Pathology*. 2014;76(3):53–58. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2014/3/030004-19552014311>.
2. Sukhikh G.T., Chernukha G.E., Tabeeva G.I., Goryunov K.V., Silachev D.N. Current possibilities of cell therapy for Asherman's syndrome. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(5):20–28. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.5.20-28.
3. Bulgakova V.P., Borovikov I.O. Use of micronized natural progesterone as preparation for assisted reproductive technologies in patients with uterine infertility factor. *Problemy Reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2018;24(6):67–75. (In Russ.) doi: 10.17116/repro20182406167.
4. Xue X., Chen Q., Zhao G., Zhao J.Y., Duan Z., Zheng P-S. The overexpression of TGF-beta and CCN2 in intrauterine adhesions involves the NF-kappaB signaling pathway. *PLoS One*. 2015;10(12):e0146159. doi: 10.1371/journal.pone.0146159.
5. Yu D., Wong Y.M., Cheong Y., Xia E., Li T.C. Asherman syndrome – one century later. *Fertil Steril*. 2008;89(4):759–779. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.096.
6. AAGL practice report: practice guidelines for management of intrauterine synechiae. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17(1):1–7. doi: 10.1016/j.jmig.2009.10.009.
7. Chen L., Zhang H., Wang Q., Xie F., Gao S., Song Y. et al. Reproductive outcomes in patients with intrauterine adhesions following hysteroscopic adhesiolysis: experience from the largest women's hospital in China. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017;24(2):299–304. doi: 10.1016/j.jmig.2016.10.018.
8. Seidova L.A., Perminova S.G., Demura T.A. Study of endometrial receptivity markers in cervical mucus as a noninvasive method for estimating the implantation potential. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2015;(5):74–79. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Issledovanie-markerov-receptivnosti-endometriya-v-cervikalnoi-slizi-kak-neinvazivnyi-metod-ocenki-implantacionnogo-potenciala.html>.
9. Smirnova L.Ye., Umakhanova M.M., Torchinov A.M. Efficacy Of Longidaza In Combined Therapy Of Peritoneal Commissures Of Pelvic Organs In Endometriosis. *Pharmateca = Farmateka*. 2012;(4):48–51. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8379>.

## Информация об авторах:

**Кравцова Елена Иосифовна**, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; e-mail: luzum69@mail.ru

**Куценко Ирина Игоревна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

**Холина Людмила Алексеевна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

**Аникина Галина Алексеевна**, студентка шестого курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

## Information about the authors:

**Elena I. Kravtsova**, PhD Department of Obstetrics and Gynecology, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia; e-mail: luzum69@mail.ru

**Irina I. Kutsenko**, MD, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia

**Lyudmila A. Kholina**, Department of Obstetrics and Gynecology, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia

**Galina A. Anikina**, sixth-year student of the Faculty of Medicine, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia