

Внутриматочные спайки: от патогенеза к эффективным технологиям преодоления

М.Р. Оразов^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1767-5536>, omekan@mail.ru

Л.М. Михалева², <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>, mikhalevam@yandex.ru

М.Б. Хамошина¹, <https://orcid.org/0000-0003-1940-4534>, khamoshina@mail.ru

С.Я. Исмаилзаде¹, <https://orcid.org/0000-0002-7428-0469>, sevka_monika@mail.ru

¹ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына; 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3

Резюме

Внутриматочные спайки (ВМС) являются одной из нерешенных и нерешаемых проблем современной репродуктивной медицины во всем мире. Адгезивное поражение приводит к частичной либо полной облитерации полости матки и (или) цервикального канала. Основные клинические проявления при ВМС – нарушения менструального цикла, циклические боли, infertility и другие различные репродуктивные нарушения. Репродуктивные исходы у женщин с ВМС остаются малоизученными и трудно верифицируемыми. При этом на сегодняшний день отсутствует понимание основных механизмов развития ВМС, в том числе и процессов, объясняющих неудачи указанных осложнений. Остается далекой от окончательного решения проблема преодоления рецидивов ВМС после адгезиолизиса. Золотым стандартом лечения ВМС является гистероскопический адгезиолизис, однако он ассоциирован с высокой частотой осложнений и рецидивов, что свидетельствует о необходимости превентивных подходов в преодолении ВМС. В числе препаратов с ферментативной активностью против аномальной соединительной ткани следует отметить бовгиалуронидазу азоксимер, созданный российскими разработчиками еще в 2005 г. Препарат состоит из двух компонентов – гиалуронидазы и азоксимера бромид. Если первый – это фермент, то второй – стабилизатор, пролонгирующий действие гиалуронидазы. В ряде исследований было показано, что бовгиалуронидаза азоксимер вызывает деструкцию внутриматочных спаек и восстанавливает состояние эндометрия при воспалительных заболеваниях органов малого таза. Благодаря пролонгированному противотромботическому действию бовгиалуронидаза азоксимер может применяться для лечения женщин с ВМС с целью снижения риска последующего формирования адгезивного процесса в полости матки.

Ключевые слова: репродуктивные нарушения, адгезиолизис, эндометрий, препараты с ферментативной активностью, бовгиалуронидаза азоксимер

Для цитирования: Оразов М.Р., Михалева Л.М., Хамошина М.Б., Исмаилзаде С.Я. Внутриматочные спайки: от патогенеза к эффективным технологиям преодоления. *Медицинский совет.* 2023;17(5):72–80. <https://doi.org/10.21518/ms2023-088>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Intrauterine adhesions: from pathogenesis to effective coping technologies

Mekan R. Orazov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1767-5536>, omekan@mail.ru

Liudmila M. Mikhaleva², <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>, mikhalevam@yandex.ru

Marina B. Khamoshina¹, <https://orcid.org/0000-0003-1940-4534>, khamoshina@mail.ru

Sevinc Ya. Ismayilzade¹, <https://orcid.org/0000-0002-7428-0469>, sevka_monika@mail.ru

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² Research Institute of Human Morphology named after Academician A.P. Avtsyn; 3, Tsyurupa St., Moscow, 117418, Russia

Abstract

Intrauterine adhesions (IUDs) are one of the unresolved and unsolved problems of modern reproductive medicine worldwide. Adhesive lesions lead to partial or complete obliteration of the uterine cavity and/or cervical canal. The main clinical manifestations of IUDs are menstrual irregularities, cyclical pain, infertility and other various reproductive disorders. Reproductive outcomes in women with IUDs remain poorly understood and difficult to verify. At the same time, there is currently no understanding of the basic mechanisms of IUD development, including the processes explaining the failures of the above complications. The problem of overcoming IUD recurrences after adhesiolysis remains far from being finally resolved. The gold-standard treatment for IUD is hysteroscopic adhesiolysis, which, however, is associated with a high frequency of complications and relapses, highlighting the need for preventive approaches to the management of IUD. The drugs with enzymatic activity inhibiting abnormal connective tissue include bovine hyaluronidase azoximer created by the Russian developers back in 2005. The drug consists of two components – hyaluronidase and azoximer bromide. The former is an enzyme, and the latter is a stabilizer that prolongs the action of hyaluronidase. Several studies have shown that bovine hyaluronidase azoximer causes the

destruction of intrauterine adhesions and restores the endometrium status in inflammatory pelvic diseases. Due to prolonged antifibrotic effect of bovine hyaluronidase, azoximer can be used to treat women with IUDs to reduce the risk of the subsequent development of adhesive process in the uterine cavity.

Keywords: reproductive disorders, adhesiolysis, endometrium, drugs with enzymatic activity, bovine hyaluronidase azoximer

For citation: Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Khamoshina M.B., Ismayilzade S.Ya. Intrauterine adhesions: from pathogenesis to effective coping technologies. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(5):72–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-088>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Внутриматочные спайки (ВМС) остаются одним из ключевых заболеваний репродуктивной системы женщин, реализующиеся за счет травматического повреждения/разрушения базального эндометриального компартмента [1, 2]. При легком течении образуются тонкие синехии, тогда как при тяжелом проявлении ВМС происходит полная облитерация полости матки и (или) цервикального канала [3–6].

Формирование ВМС после инструментального выскабливания полости матки впервые подробно описал Н. Fritsch в 1894 г. [7], однако дефиниции, клинические детерминанты, варианты верификации и методы преодоления были не систематизированы, не изучены и далеки от окончательного решения проблемы [4, 8]. Лишь спустя 50 лет J.G. Asherman подробно описал этиологию и клиническую симптоматику ВМС [9].

Современное понимание ключевых этапов и механизмов развития ВМС представлено на рисунке.

ВМС – многофакторный процесс с широким спектром предрасполагающих и причинно-следственных факторов [5, 10, 11]. Внутриматочные хирургические вмешательства (диагностические выскабливания слизистой полости матки и цервикального канала, гистерорезектоскопия, миомэктомия с вхождением в полость матки, аборт, в том числе повторные выскабливания при задержке остатков продуктов зачатия) представляют собой ключевые факторы риска и выявлены у 91% пациенток с ВМС [12–15].

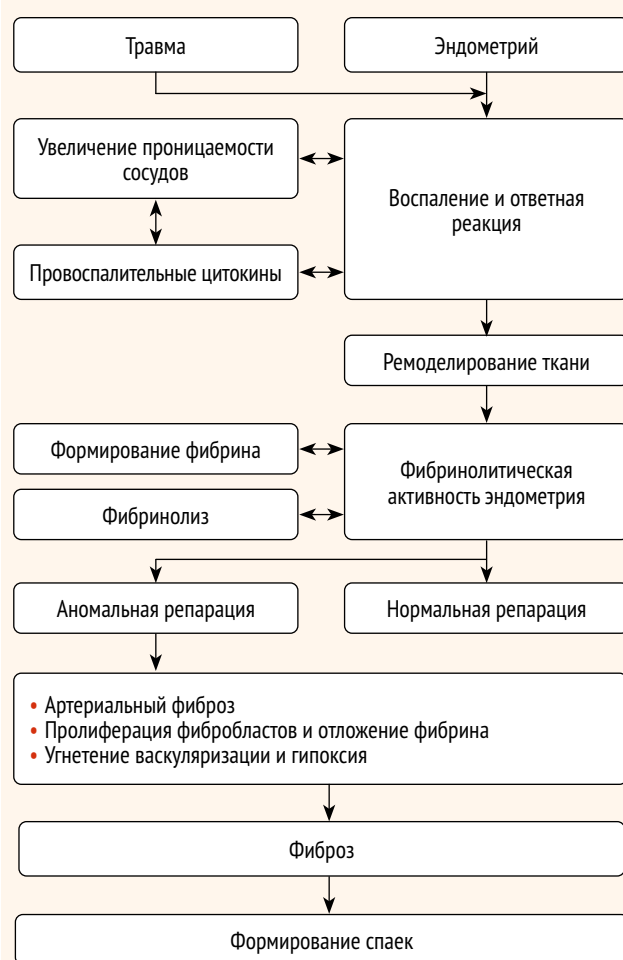
Основные клинические проявления ВМС – олиго- или аменорея, циклические боли и нарушение репродуктивной функции [11, 16]. Трудно установить точную распространенность ВМС, поскольку данный показатель зависит как от изучаемой популяции, так и от используемых методов диагностики и классификаций ВМС. Тем не менее распространенность ВМС, по обобщенным данным, варьирует от 16 до 45,5% [1, 11, 12, 15].

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИМАТОЧНЫХ СПАЕК НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ

Прежде чем оценивать влияние ВМС на репродуктивную функцию женщины, следует рассмотреть несколько механизмов имплантации, которые могут нарушаться на фоне ВМС. Транспортировка сперматозоидов через

женский репродуктивный тракт имеет важное значение для достижения оплодотворения. Результаты исследований продемонстрировали, что ВМС могут нарушать цервико-маточно-тубарный транспорт сперматозоидов [17–21]. Вместе с тем шейка матки синтезирует высокогидратированную слизь, и сперматозоиды продвигаются по цервикальному каналу благодаря особенностям шеечной слизи [18, 19]. Контакт сперматозоида с цервикальной слизью улучшает его подвижность, а складчатость эндоцервикса, формируемая в фолликулярную фазу, обеспечивает миграцию сперматозоидов через шейку матки [20, 21]. ВМС могут вызвать окклюзию или

- **Рисунок.** Патогенез внутриматочных спаек
- **Figure.** Pathogenesis of intrauterine adhesions



обструкцию эндоцервикального канала, вследствие чего не только изменяется архитектура шейки матки, но и нарушается синтез шеечной слизи. Уменьшение складчатости слизистой оболочки цервикального канала затрудняет транспортировку сперматозоидов и нарушает контакт сперматозоидов с цервикальной слизью [17, 20]. Кроме того, при длительном нахождении сперматозоидов во влагалище нарушаются локальные иммунные механизмы, в результате чего уменьшается количество сперматозоидов, способных к оплодотворению [18, 19, 22]. Сократительная активность миометрия усиливает прохождение сперматозоидов через шейку и полость матки [23, 24]. Облитерация полости матки и нарушение ее архитектуры на фоне ВМС затрудняют миграцию сперматозоидов и, как следствие, уменьшают шансы на успешную имплантацию [23, 25].

Несмотря на то что аномалии маточных труб представляют собой один из значимых факторов бесплодия, доказательств связи между ВМС и аномалиями маточных труб в современной литературе достаточно мало, но все же показан негативный вклад ВМС в механизм имплантации. Так, например, изучение 1500 гистеросальпингограмм у 92 женщин с диагностированными ВМС показало, что 62 (67,4%) пациентки имели трубные аномалии [26]. Поскольку из числа обследуемых у 12 (13%) женщин было диагностировано первичное бесплодие, а у 80 (87%) – вторичное, по всей видимости, генез infertility был ассоциирован с нарушенным транспортом сперматозоидов через маточные трубы.

Восприимчивость (рецептивность) эндометрия – сложный биологический процесс созревания клеток слизистой оболочки матки [27, 28]. ВМС могут нарушить как миграцию, так и имплантацию бластоцисты в строму эндометрия [29, 30]. Циклическая регенерация эндометрия регулируется и стимулируется стволовыми клетками, расположенными вблизи спиральных артерий эндометрия [31–33]. Стволовые клетки могут дифференцироваться как в стромальные, так и в эпителиальные клетки эндометрия [33, 34]. Повреждение пула стволовых клеток нарушает репарацию слизистой оболочки матки и формирует так называемую секреторную недостаточность эндометрия, в результате чего образуется аваскулярный эпителиальный монослой с фиброзными спайками, не реагирующими на гормоны [34, 35].

Способность к развитию морфофункционального эндометрия с правильной морфологией имеет решающее значение для имплантации [29, 36, 37]. Тонкий эндометрий признан независимым и критическим фактором неэффективности имплантации [38, 39]. При толщине эндометрия 5 мм и менее в период окна имплантации вероятность наступления беременности существенно ниже по сравнению с толщиной эндометрия более 5 мм (38 против 80%), тогда как риск ранних репродуктивных потерь значительно выше (50 против 8%) [35]. Доказано, что у женщин с ВМС эндометрий намного тоньше по сравнению с пациентками без ВМС [40–43].

На фоне ВМС в эндометрии развивается фиброз: нормальная (гормонально отзывчивая) ткань

эндометрия замещается атрофической, аваскулярной и невосприимчивой рубцовой тканью [10, 13, 44]. Как поврежденные участки слизистой оболочки матки, так и окружающий его эндометрий отличаются от нормального [45]. Другими словами, формируется своего рода гетерогенная ткань, в которой неактивный и фиброзный эндометрий окружает близлежащий неповрежденный эндометрий. Все это не может не способствовать формированию диссонанса между гормональной регуляцией и секреторной трансформацией эндометрия, что на практике приводит к секреторной недостаточности эндометрия. Гистологически это проявляется сочетанием простых желез (ранняя секреторная фаза) и децидуализированной стромы (поздняя секреторная фаза) [46].

Фиброз эндометрия обуславливает различные нарушения репродуктивной функции [47]. Травмированный и аномально модифицированный эндометрий влияет не только на имплантацию, но и на последующие периоды [27, 45]. Белки, синтезируемые эндометриальными железами, необходимы для выживания, роста и развития эмбриона на ранних сроках до установления плацентарного гемотрофного питания. Ангиогенез и кровоток в субэндометриальных сосудах играют решающую роль в поддержке роста эндометрия [48]. Постдесквамационное аномальное рубцевание снижает кровоснабжение сосудов эндометрия за счет уменьшения васкуляризации [49]. Артериальный фиброз способствует недостаточному восстановлению эндометрия вследствие очаговой ишемии и гипоксии, что приводит к необратимым изменениям [50].

На протяжении всего менструального цикла происходит перистальтическая активность слизистой оболочки матки – так называемые волны эндометрия [51]. Субэндометриальные сокращения, контролируемые стероидами, направлены на успешное оплодотворение как в естественных циклах, так и при вспомогательных репродуктивных технологиях [51]. Волны эндометрия наблюдаются преимущественно в начале – середине фолликулярной фазы, а их частота наиболее высока в преовуляторном периоде, что обеспечивает более успешное прохождение сперматозоидов [52–56]. Аномалии полости матки, в том числе ВМС (как дефект паттерна «эндометрий – миометрий») нарушают субэндометриальную перистальтику и, как следствие, служат причиной имплантационных неудач [57]. Аномальная волновая активность эндометрия затрудняет или вовсе препятствует миграции сперматозоидов, а в случае оплодотворения нарушает транспорт зиготы [58].

Развитие плаценты – сложнорегулируемый процесс, имеющий решающее влияние на развитие и прогрессирование нормальной беременности [48, 59]. Плацентация напрямую зависит от функционального эндометрия с правильной морфологией [35]. При нормальной плацентации экстравиллезный трофобласт вторгается в децидуальную оболочку и превращает спиральные артериолы эндометрия в маточно-плацентарные сосуды (децидуализация), а трофобластическая пролиферация обеспечивает образование ворсин хориона [48, 60].

Если субэндометриальный слой не состоятелен, тогда децидуализация исходно обречена на неудачу, а трофобласт или ворсины хориона проникают в миометрий, что формирует аномальную децидуализацию и плацентацию [48, 60, 61].

Аномальная децидуализация приводит к недопустимо глубокой трофобластической инфильтрации и аномальной васкуляризации со вторичной локализованной гипоксией, также способствующей чрезмерной трофобластической инвазии [62–64]. Ворсинчатая ткань глубоко проникает в миометрий: происходят дегенеративные изменения мышечного слоя матки, такие как увеличение отложений фиброзной ткани и воспалительная инфильтрация клеток. ВМС способствуют рубцеванию стенок полости матки и нарушению целостности эндометрия и миометрия, нарушая тем самым ее децидуализацию [60]. Аномально глубокое проникновение плацентарных ворсинок и инфильтрация трофобласта формируют дефектную плацентацию, степень выраженности которой коррелирует с тяжестью ВМС [65].

Механизм нарушенной плацентации до конца не изучен, но последствия такого аномального развития несут высокий риск осложнений беременности и родов вплоть до летального исхода [65, 66]. Отсутствие *decidua basalis* между ворсинами хориона и миометрием – гистопатологическая особенность, которая патогномонична для аномальной плацентации на фоне ВМС, при этом риск сохраняется даже после адгезиолизиса [67].

Измененная плацентация ассоциирована с различными акушерскими осложнениями. Результаты крупнейшего сравнительного исследования, в котором были изучены акушерские исходы после предшествующего беременности гистероскопического адгезиолизиса или без него, показали, что риск нарушений плацентации на фоне ВМС был повышен: отношение шансов (ОШ) 17,9; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 8,2–39,3. Для ВМС характерна высокая частота *placenta accreta*: ОШ 12,7; 95% ДИ 4,4–33,7 и *placenta percreta*: ОШ 30,7; 95% ДИ 6,7–142,1 [59]. Также возрастает риск предлежания плаценты (ОШ 3,8; 95% ДИ 1,7–8,5) и нарушения отслойки плаценты в III периоде (ОШ 5; 95% ДИ 3,1–7,9) [60]. Кроме того, на фоне ВМС резко возрастает вероятность развития послеродовых кровотечений (ОШ 9,3; 95% ДИ 2,7–32,5) с последующим переливанием крови (ОШ 42; 95% ДИ 5,7–312,2) [60].

По всей видимости, существует связь между ВМС и преждевременными родами, внутриутробной задержкой роста и даже формированием аномалий плода [47]. Дефектная плацентация ограничивает рост плода за счет уменьшения притока крови к матке и плаценте. У женщин с ВМС частота низкой массы тела плода при рождении составляет от 17,9 до 50% [47]. Тем не менее не до конца понятно, только ли ВМС способствуют аномальной плацентации, или это вызвано сочетанием дополнительных факторов.

Исходя из вышесказанного, ВМС служит причиной многих осложнений репродуктивной функции, риск которых не снижается даже после адгезиолизиса.

Формирование ВМС, по-видимому, представляет собой кульминацию аномальной реакции на воспаление, что приводит к формированию имплантационной несостоятельности эндометрия на фоне дефектной васкуляризации [68, 69].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВНУТРИМАТОЧНЫХ СПАЕК

Надо признать, что на практике предсказать исход адгезиолизиса не представляется возможным. Золотым стандартом лечения ВМС является гистероскопический адгезиолизис, однако он ассоциирован с высокой частотой осложнений и рецидивов, что свидетельствует о необходимости превентивных подходов в преодолении ВМС.

ВМС – опасное отдаленное осложнение у пациенток, перенесших гистероскопическую операцию по поводу ряда заболеваний (подслизистые миомы матки, адгезиолизис, внутриматочная перегородка или фиброз полости матки) [70, 71], а также повторное выскабливание слизистой полости матки в связи с остатками продуктов зачатия [72]. Было показано, что частота ВМС после гистероскопической миомэктомии составляет от 31 до 78% [70, 71] и более 30% – после повторного искусственного аборта [72].

Для снижения риска ВМС были предложены такие стратегии, как сокращение/снижение использования электрохирургии для минимизации травматичности здорового эндометрия и миометрия [73–76], а также применение различных внутриматочных барьеров.

Влияние различных хирургических техник на частоту возникновения ВМС не продемонстрировало убедительных данных с точки зрения снижения риска рецидива, который ассоциирован с гистероскопической миомэктомией. На практике для резекции субмукозных миом матки используют два гистероскопических метода – резектоскопию и электромеханическую морцелляцию [77]. Теоретически первый метод должен уступать второму по частоте развития ВМС, однако качественных сравнительных исследований обоих методов по оценке рисков ВМС у женщин с субмукозными миомами матки не выполнялось [73–80]. Сравнение двух методик было выполнено в исследованиях по их применению у женщин с задержкой продуктов зачатия. Согласно полученным результатам, не было выявлено статистически значимых различий между обсуждаемыми методами по числу осложнений, в том числе формированию ВМС [77, 78, 80].

Что касается энергий, используемых при гистероскопиях, то в некоторых исследованиях было показано преимущество использования биполярных энергий перед монополярными: частота ВМС в первом случае составила 7,5 против 35% во втором [77, 81]. Однако резекция методом холодной петли, возможная только при использовании монополярных резектоскопов, показала еще более низкую частоту развития ВМС – 4,2% [82]. По всей видимости, холодная хирургия, производя минимальное

электрическое и термическое повреждение эндометрия, окружающего миому матки, снижает риск ВМС [83].

Однако риск ВМС могут увеличить некоторые виды предоперационных вмешательств: например, эмболизация маточных артерий для дооперационного уменьшения размеров миомы матки или остановки послеродовых гипотонических кровотечений в анамнезе увеличивает риск ВМС [84–87]. Оклюзия маточных сосудов не эффективна и даже сомнительна ввиду не только повышенного риска ВМС, но и возможных технических сложностей адгезиолизиса [88]. По всей видимости, ишемия матки (гипоксическое повреждение, воспаление и снижение ангиогенеза) может стать прямой причиной формирования ВМС.

По-прежнему не хватает данных о риске ВМС у пациенток с миомой матки, получавших в качестве предоперационной подготовки медикаментозное лечение (агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, селективные модуляторы рецепторов прогестерона). В опубликованных исследованиях не было выявлено существенных различий в частоте ВМС в ходе гистероскопии между пациентками, получавшими и не получавшими медикаментозную терапию по поводу миомы матки и с целью профилактики спаечных процессов [89]. По всей видимости, именно инструментальное вмешательство на матке – основной предиктор формирования ВМС.

Таким образом, помимо роли хирургических техник, о которых было сказано ранее, на первый план выходят методы, направленные на профилактику ВМС после внутриматочных вмешательств.

ПРОФИЛАКТИКА ВНУТРИМАТОЧНЫХ СПАЕК

Барьерные методы профилактики ВМС предполагают имплантацию в полость матки различных синтетических сред на твердой, жидкой и гелевой основе. Большинство гелей содержат производные гиалуроновой кислоты (ГК) с другими компонентами, такими как D-глюкуронат натрия и N-ацетилглюкозамин. Использование геля со «сшитой» ГК уменьшает тяжесть и частоту постгистероскопических ВМС [90–93]. Внутриматочное введение геля с ГК после искусственного инструментального аборта улучшает репродуктивные исходы. Так, сравнение исходов у пациенток, получивших ГК, с группой плацебо показало, что не только сократилось время до зачатия с последующим живорождением (21,9 против 36,2 мес.), но и снизился риск расстройств менструации (7,5 против 20,3%), дисменореи (14,9 против 34,4%), тогда как частота прерывания беременности была выше (74,6 против 67,2%) [90]. В метаанализе 7 рандомизированных контролируемых клинических исследований было показано, что назначение геля с ГК снижает частоту ВМС (относительный риск (ОР) 0,4; 95% ДИ 0,3–0,57) и повышает шансы наступления беременности (ОР 1,94; 95% ДИ 1,46–2,6) [94].

В числе препаратов с ферментативной активностью против аномальной соединительной ткани следует отметить бовгиалуронидазу азоксимер, созданный

российскими разработчиками еще в 2005 г. Препарат состоит из двух компонентов – гиалуронидазы и азоксимера бромида. Если первый – это фермент, то второй – стабилизатор, пролонгирующий действие гиалуронидазы. В ряде исследований было показано, что бовгиалуронидаза азоксимер вызывает деструкцию внутриматочных спаек и восстанавливает состояние эндометрия при воспалительных заболеваниях органов малого таза [93–95]. Восстановление морфофункциональной структуры эндометрия после диагностического выскабливания эндометрия и разрушения внутриматочных синехий было отмечено у 87,8% пациенток, получивших бовгиалуронидазу азоксимер в составе комплексной терапии. Рецидив ВМС в той же группе был выявлен у 4,5% пациенток (против 40% рецидивов контрольной группы со стандартной терапией). Беременность в течение первых 4 мес. по окончании комплексной терапии в группе с включением бовгиалуронидазы азоксимера наступила у 43,6% пациенток с бесплодием и только у 17,3% женщин из группы сравнения [96]. Препарат также показал эффективность в уменьшении интенсивности болевого синдрома и снижения риска ВМС в комплексе послеоперационных лечебных мероприятий после разрушения внутриматочных синехий, рассечения внутриматочной перегородки, миомэктомии субмукозных узлов, в том числе у пациенток, ранее неоднократно оперированных по поводу внутриматочных сращений [96]. При назначении бовгиалуронидазы азоксимера в составе комплексной терапии у инфертильных пациенток увеличивается вероятность зачатия после хирургического лечения эндометриоза, внутриматочных синехий и полипов [96]. Так, у пациенток с синдромом Ашермана отмечалось более частое, чем в контрольной группе, уменьшение болезненности менструаций и нормализация менструального цикла, восстановление правильной дифференциации слоев эндометрия и исчезновение прерывистости М-эха по данным ультразвукового исследования, что в итоге способствовало более частому наступлению беременности [97].

Благодаря пролонгированному противофиброзному действию бовгиалуронидаза азоксимер может применяться для лечения женщин с ВМС с целью снижения риска последующего формирования адгезивного процесса в полости матки [98]. За счет уникальности молекулы препарат улучшает микроциркуляцию на локальном уровне, снижая при этом перифокальный отек. Бовгиалуронидаза азоксимер считается абсолютно легитимным препаратом с позиций действующей инструкции, поскольку в его показаниях указано одновременно несколько нозологий (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра для ВМС – N85.6, для хронического эндометрита – T71.1) в рамках комплексной терапии.

В рутинной практике на основании собственного опыта после гистероскопического адгезиолизиса в предиктивном менеджменте препарат Лонгидаза назначается ректально или интравагинально по 1 суппозиторию через 2 дня, всего 10 введений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВМС – мультифакториальное полигенное заболевание с различными формами клинических детерминант: от асимптомного течения до полной/абсолютной infertility и осложнений имплантации. Известные факторы риска – ятрогенные травмы базального эндометриального компартмента, ассоциированные с высоким риском ВМС.

На сегодняшний день следует признать, что проблема ВМС все еще далека от окончательного решения и имеет значительную распространенность. Не систематизированы диагностические и лечебные алгоритмы,

а гистероскопические и морфологические характеристики плотности синехий при рецидивирующем течении до сих пор не уточнены. Главное слабое место в терапии ВМС – проблема рецидивирования.

Таким образом, многофакторная этиология, низкая результативность лечения адгезивного процесса полости матки определяют приоритетность поиска новых методов не столько лечения, сколько профилактики ВМС, а исследования по оценке эффективности того или иного метода должны отличаться высоким качеством.

Поступила / Received 10.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 01.03.2023

Принята в печать / Accepted 01.03.2023

Список литературы / References

- Shen M., Duan H., Chang Y., Lin Q. Prevalence and risk factors of intrauterine adhesions in women with a septate uterus: a retrospective cohort study. *Reprod Biomed Online*. 2022;44(5):881–887. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.02.004>.
- Радзинский В.Е. (ред.). *Перинеология. Эстетическая гинекология*. М.: StatusPraesens; 2020. 416 с. Radzinsky V.E. (ed.). *Perineology. Aesthetic gynecology*. Moscow: StatusPraesens; 2020. 416 p. (In Russ.)
- Zou Y., Li S., Ming L., Yang Y., Ye P., Zou J. The Correlation between Chronic Endometritis and Tubal-Factor Infertility. *J Clin Med*. 2022;12(1):285. <https://doi.org/10.3390/jcm12010285>.
- Хириева П.М., Кузнецова М.В., Быстрицкий А.А., Мартынов С.А., Бурменская О.В., Трофимов Д.Ю., Адамян Л.В. Исследование уровня мРНК генов в ткани эндометрия у женщин репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями. *Акушерство и гинекология*. 2018;(2):56–64. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.2.56-64>.
- Khiriya P.M., Kuznetsova M.V., Bystritsky A.A., Martynov S.A., Burmenskaya O.V., Trofimov D.Yu., Adamyan L.V. The study of the level of mRNA genes in endometrial tissue in women of reproductive age with intrauterine synechia. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;(2):56–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.2.56-64>.
- Hooker A.B., de Leeuw R.A., Emanuel M.H., Mijatovic V., Brölmann H.A.M., Huirne J.A.F. The link between intrauterine adhesions and impaired reproductive performance: a systematic review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):837. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-05164-2>.
- Bender R.A., Özcan C., Akar B., Çalıskan E. Comparison of the localization of intrauterine adhesions in pregnant and infertile women. *Türk J Obstet Gynecol*. 2022;19(3):195–200. <https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2022.69705>.
- Fritsch H. Ein Fall von völligen Schwund der Gebärmutterhöhle nach Auskratzung. *Zentralbl Gynaekol*. 1894;18:1337–1342.
- Santamaria X., Isaacson K., Simón C. Asherman's Syndrome: it may not be all our fault. *Hum Reprod*. 2018;33(8):1374–1380. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey232>.
- Asherman J.G. Amenorrhoea traumatica (atretica). *J Obstet Gynaecol Br Emp*. 1948;55(1):23–30. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1948.tb07045.x>.
- Baradwan S., Baradwan A., Al-Jaroudi D. The association between menstrual cycle pattern and hysteroscopic march classification with endometrial thickness among infertile women with Asherman syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(27):e11314. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011314>.
- Hooker A.B., Lemmers M., Thurkow A.L., Heymans M.W., Opmeer B.C., Brölmann H.A. et al. Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage: prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome. *Hum Reprod Update*. 2014;20(2):262–278. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt045>.
- Dreisler E., Kjer J.J. Asherman's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. *Int J Womens Health*. 2019;11:191–198. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S165474>.
- Hooker A.B., Mansvelder F.J., Elbers R.G., Frijmersum Z. Reproductive outcomes in women with mild intrauterine adhesions: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):6933–6941. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1931103>.
- Hooker A.B., Aydin H., Brölmann H.A., Huirne J.A. Long-term complications and reproductive outcome after the management of retained products of conception: a systematic review. *Fertil Steril*. 2016;105(1):156–164. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.021>.
- Hooker A.B., de Leeuw R.A., Twisk J.W.R., Brölmann H.A.M., Huirne J.A.F. Reproductive performance of women with and without intrauterine adhesions following recurrent dilatation and curettage for miscarriage: long-term follow-up of a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2021;36(1):70–81. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa289>.
- Джибладзе Т.А., Зуев В.М., Ищенко А.И., Свидинская Е.А., Хохлова И.Д., Брюнин Д.В. и др. Комплексное лечение маточной формы бесплодия при синдроме Ашермана. *Акушерство и гинекология*. 2022;(3):165–169. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.3.165-169>.
- Dzhibladze T.A., Zuev V.M., Ishchenko A.I., Svidinskaya E.A., Khokhlova I.D., Bryunin D.V. et al. Comprehensive treatment of uterine infertility in Asherman's syndrome. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2022;(3):165–169. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.3.165-169>.
- Mahdavinhezad F., Gharaei R., Farmani A.R., Hashemi F., Kouhestani M., Amidi F. The Potential Relationship Between Different Human Female Reproductive Disorders and Sperm Quality in Female Genital Tract. *Reprod Sci*. 2022;29(3):695–710. <https://doi.org/10.1007/s40302-021-00520-7>.
- Nassir M., Levi M., Shaked N.T. Dynamic 3D Modeling for Human Sperm Motility through the Female Cervical Canal and Uterine Cavity to Predict Sperm Chance of Reaching the Oocyte. *Cells*. 2023;12(1):203. <https://doi.org/10.3390/cells12010203>.
- Nassir M., Levi M., Dardikman-Yoffe G., Mirsky S.K., Shaked N.T. Prediction of Sperm Progression in Three Dimensions Using Rapid Optical Imaging and Dynamic Mechanical Modeling. *Cells*. 2022;11(8):1319. <https://doi.org/10.3390/cells11081319>.
- Ishimoto K., Gaffney E.A. Mechanical tuning of mammalian sperm behaviour by hyperactivation, rheology and substrate adhesion: a numerical exploration. *J R Soc Interface*. 2016;13(124):20160633. <https://doi.org/10.1098/rsif.2016.0633>.
- Fernandez-Hermida Y., Vincenzoni F., Milardi D., Astorri A.L., Urbani A., Grande G., Azagra R. Light Microscopy and Proteomic Patterns of Ovulation in Cervical Mucus. *Life (Basel)*. 2022;12(11):1815. <https://doi.org/10.3390/life12111815>.
- Giojalas L.C., Guidobaldi H.A. Getting to and away from the egg, an interplay between several sperm transport mechanisms and a complex oviduct physiology. *Mol Cell Endocrinol*. 2020;518:110954. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.110954>.
- Kuijsters N.P.M., Sammalı F., Rabotti C., Huang Y., Mischi M., Schoot B.C. Visual inspection of transvaginal ultrasound videos to characterize uterine peristalsis: an inter-observer agreement study. *J Ultrasound*. 2020;23(1):37–44. <https://doi.org/10.1007/s40477-018-00356-z>.
- Saint-Dizier M., Mahé C., Reynaud K., Tsikis G., Mermillod P., Druart X. Sperm interactions with the female reproductive tract: A key for successful fertilization in mammals. *Mol Cell Endocrinol*. 2020;516:110956. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.110956>.
- Harada T., Khine Y.M., Kaponis A., Nikellis T., Decavalas G., Taniguchi F. The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. *Obstet Gynecol Surv*. 2016;71(9):557–568. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000346>.
- Olawale B.B., Ademola A.O., Gbadebo A.G. Tubal abnormalities in patients with intrauterine adhesion: evaluation using hysterosalpingography. *Ann Afr Med*. 2014;13(4):179–183. <https://doi.org/10.4103/1596-3519.142288>.
- Lessey B.A., Young S.L. What exactly is endometrial receptivity? *Fertil Steril*. 2019;111(4):611–617. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.009>.
- Paulson R.J. Introduction: Endometrial receptivity: evaluation, induction and inhibition. *Fertil Steril*. 2019;111(4):609–610. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.029>.
- Свидинская Е.А., Борцвадзе Ш.Н. Ультразвуковой мониторинг при хирургическом лечении внутриматочных синехий. *Акушерство и гинекология*. 2020;(Прил. 4):190–191. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/ultrazvukovoi-monitoring-pri-hirurgicheskom-lechenii-vnutrimatochnyh-sinehiy.html>.

- Svidinskaya E.A., Bortsvadze Sh.N. Ultrasound monitoring in the surgical treatment of intrauterine synechia. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2020;(Suppl. 4):190–191. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/ultrazvukovoi-monitoring-pri-hirurgicheskom-lechenii-vnutrimatochnyh-sinehii.html>.
30. Zhu R., Duan H., Xu W., Wang S., Gan L., Xu Q., Li J. Decision tree model predicts live birth after surgery for moderate-to-severe intrauterine adhesions. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):78. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04375-x>.
 31. Cervelló I., Gil-Sánchez C., Santamaría X., Faus A., Vallvé-Juanico J., Díaz-Gimeno P. et al. Leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptor 5-positive cells in the endometrial stem cell niche. *Fertil Steril*. 2017;107(2):510–519.e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.021>.
 32. Li S., Ding L. Endometrial Perivascular Progenitor Cells and Uterus Regeneration. *J Pers Med*. 2021;11(6):477. <https://doi.org/10.3390/jpm11060477>.
 33. Lv Q., Wang L., Luo X., Chen X. Adult stem cells in endometrial regeneration: Molecular insights and clinical applications. *Mol Reprod Dev*. 2021;88(6):379–394. <https://doi.org/10.1002/mrd.23476>.
 34. Gargett C.E., Schwab K.E., Deane J.A. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years. *Hum Reprod Update*. 2016;22(2):137–163. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv051>.
 35. Baradwan S., Shafi D., Baradwan A., Bashir M.S., Al-Jaroudi D. The effect of endometrial thickness on pregnancy outcome in patients with Asherman's syndrome post-hysteroscopic adhesiolysis. *Int J Womens Health*. 2018;10:77–82. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S151283>.
 36. Vitale S.G., Riemma G., Carugno J., Perez-Medina T., Alonso Pacheco L., Haimovich S. et al. Postsurgical barrier strategies to avoid the recurrence of intrauterine adhesion formation after hysteroscopic adhesiolysis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(4):487–498.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.09.015>.
 37. Tempest N., Hill C.J., Maclean A., Marston K., Powell S.G., Al-Lamee H., Hapangama D.K. Novel microarchitecture of human endometrial glands: implications in endometrial regeneration and pathologies. *Hum Reprod Update*. 2022;28(2):153–171. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmab039>.
 38. Fang R., Cai L., Xiong F., Chen J., Yang W., Zhao X. The effect of endometrial thickness on the day of hCG administration on pregnancy outcome in the first fresh IVF/ICSI cycle. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(6):473–476. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1132304>.
 39. Kasius A., Smit J.G., Torrance H.L., Eijkemans M.J., Mol B.W., Opmeer B.C., Broekmans F.J. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):530–541. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu011>.
 40. Зуев В.М., Калинина Е.А., Кукушкин В.И., Джибладзе Т.А., Жаров Е.В., Монтанино М.О. Инновационные лазерные технологии в диагностике и лечении «проблемного» эндометрия в репродуктивной медицине. *Акушерство и гинекология*. 2020;(4):157–165. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.4.157-165>.
 - Zuev V.M., Kalinina E.A., Kukushkin V.I., Dzhibladze T.A., Zharov E.V., Montanino M.O. Innovative laser technologies in the diagnosis and treatment of problem endometrium in reproductive medicine. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2020;(4):157–165. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.4.157-165>.
 41. Есипова И.А., Краснова И.А., Бреусенко В.Г., Аксенова В.Б., Тимофеева Е.Г. Оценка информативности ультразвукового обследования пациенток с внутриматочными синехиями. *Акушерство и гинекология*. 2022;(1):97–106. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.1.97-106>.
 - Esipova I.A., Krasnova I.A., Breusenko V.G., Aksenova V.B., Timofeeva E.G. Evaluation of the information content of ultrasound examination of patients with intrauterine synechia. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2022;(1):97–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.1.97-106>.
 42. Di Guardo F., Palumbo M. Asherman syndrome and insufficient endometrial thickness: A hypothesis of integrated approach to restore the endometrium. *Med Hypotheses*. 2020;134:109521. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109521>.
 43. Fei Y., Wen J., Li X., Wang N., Chen M., Jiang X. Uterine adhesion: Is luteal phase prior to follicular phase in uterine adhesiolysis? *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(37):e27194. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027194>.
 44. Cen J., Zhang Y., Bai Y., Ma S., Zhang C., Jin L. et al. Research progress of stem cell therapy for endometrial injury. *Mater Today Bio*. 2022;16:100389. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100389>.
 45. Evans-Hoeker E.A., Young S.L. Endometrial receptivity and intrauterine adhesive disease. *Semin Reprod Med*. 2014;32(5):392–401. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1376358>.
 46. Movilla P., Wang J., Chen T., Morales B., Wang J., Williams A. et al. Endometrial thickness measurements among Asherman syndrome patients prior to embryo transfer. *Hum Reprod*. 2020;35(12):2746–2754. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa273>.
 47. Baradwan S., Baradwan A., Bashir M., Al-Jaroudi D. The birth weight in pregnant women with Asherman syndrome compared to normal intra-uterine cavity: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(32):e11797. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011797>.
 48. Радзинский В.Е. (ред.). *Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации*. М.: StatusPraesens; 2018. 800 с.
 - Radzinsky V.E. (ed.). *Early pregnancy. From preconception preparation to healthy gestation*. Moscow: StatusPraesens; 2018. 800 p. (In Russ.)
 49. Zhao X., Zhang A., Gao B., Burjoo A., Huang H., Xu D. Cold scissors ploughing technique in hysteroscopic adhesiolysis: a comparative study. *Ann Transl Med*. 2020;8(4):50. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.11.136>.
 50. Эфендиева З.Н., Аполихина И.А., Калинина Е.А. «Тонкий» эндометрий в аспекте репродуктивных неудач: современная проблема или гипердиагностика? *Акушерство и гинекология*. 2019;(9):32–39. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.9.32-39>.
 - Efendieva Z.N., Apolikhina I.A., Kalinina E.A. Thin endometrium in terms of reproductive failures: a modern problem or overdiagnosis? *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;(9):32–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.9.32-39>.
 51. Девятова Е.А., Цатурова К.А., Вартанян Э.В. Роль оценки перистальтики эндометрия в прогнозировании успеха имплантации. *Проблемы репродукции*. 2016;22(4):47–51. <https://doi.org/10.17116/repro201622447-51>.
 - Devyatova E.A., Tsaturova K.A., Vartanyan E.V. The role of evaluation of endometrial wavelike activity at prognosing of successful implantation. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2016;22(4):47–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro201622447-51>.
 52. Georgiou J., Lekkas K., Varnava G., Sophocleous M., Michaelides A., Tanos V. The ElectroUteroGraph: A Novel Tool for Assessing Uterine Contractions of Non-Pregnant Women. *IEEE Open J Eng Med Biol*. 2022;3:34–40. <https://doi.org/10.1109/OJEMB.2022.3159097>.
 53. Liao J., Yang S., Chen K., Chen H., Jiang F., Zhang W., Wu X. A predictive model for first-trimester pregnancy inception after IVF-ET based on multi-modal ultrasound evaluation of endometrial receptivity. *BMC Med Imaging*. 2022;22(1):158. <https://doi.org/10.1186/s12880-022-00863-w>.
 54. Kuijsters N.P.M., Sammal F., Ye X., Blank C., Xu L., Mischi M. et al. Propagation of spontaneous electrical activity in the ex vivo human uterus. *Pflugers Arch*. 2020;472(8):1065–1078. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02426-w>.
 55. Donnellan E.M., Lonergan P., Meade K.G., Fair S. An ex-vivo assessment of differential sperm transport in the female reproductive tract between high and low fertility bulls. *Theriogenology*. 2022;181:42–49. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2022.01.011>.
 56. Шнейдерман М.Г., Аполихина И.А., Калинина Е.А., Абубакиров А.Н., Мишьева Н.Г., Алиева К.У. и др. Новое об имплантации эмбриона в эндометрий матки. *Акушерство и гинекология*. 2013;(11):75–78. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Novoe-ob-implantacii-embriona-v-endometrii-matki.html>.
 - Shneiderman M.G., Apolikhina I.A., Kalinina E.A., Abubakirov A.N., Mishieva N.G., Alieva K.U. et al. New about the implantation of the embryo in the endometrium of the uterus. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2013;(11):75–78. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Novoe-ob-implantacii-embriona-v-endometrii-matki.html>.
 57. Kuijsters N.P.M., Methorst W.G., Kortenhorst M.S.Q., Rabotti C., Mischi M., Schoot B.C. Uterine peristalsis and fertility: current knowledge and future perspectives: a review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2017;35(1):50–71. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.03.019>.
 58. Weng X.L., Xie X., Liu C.B., Yi J.S. Postoperative reproductive results of infertile patients with intrauterine adhesions: A retrospective analysis. *J Int Med Res*. 2022;50(9):3000605221119664. <https://doi.org/10.1177/03000605221119664>.
 59. Maltepe E., Fisher S.J. Placenta: the forgotten organ. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2015;31:523–552. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100814-125620>.
 60. Feng Q., Gao B., Huang H., Woo J.J., Zou L., Zhao X. et al. Obstetrical outcome in the third trimester after hysteroscopic adhesiolysis. *Ann Transl Med*. 2020;8(4):51. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.123>.
 61. Zhang L.P., Wang M., Shang X., Zhang Q., Yang B.J., Xu Y. et al. The incidence of placenta related disease after the hysteroscopic adhesiolysis in patients with intrauterine adhesions. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020;59(4):575–579. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2020.05.018>.
 62. Eller A.G., Porter T.F., Soisson P., Silver R.M. Optimal management strategies for placenta accreta. *BJOG*. 2009;116(5):648–654. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.02037.x>.
 63. Jauniaux E., Jurkovic D., Hussein A.M., Burton G.J. New insights into the etiopathology of placenta accreta spectrum. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;227(3):384–391. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.02.038>.
 64. Jauniaux E., Burton G.J. Pathophysiology of Placenta Accreta Spectrum Disorders: A Review of Current Findings. *Clin Obstet Gynecol*. 2018;61(4):743–754. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000392>.
 65. Sonan Y., Aoki S., Enomoto K., Seki K., Miyagi E. Placenta Accreta following Hysteroscopic Lysis of Adhesions Caused by Asherman's Syndrome: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2018;6:968382. <https://doi.org/10.1155/2018/6968382>.

66. Kim S.Y., Kong S.K., Lee Y.J. The Management and Outcomes of Placental Adhesion. *Perinatology*. 2019;30(2):47–53. <https://doi.org/10.14734/PN.2019.30.2.47>.
67. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносоев М.И. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, факторы риска, полиморфизм генов-кандидатов. *Акушерство и гинекология*. 2019;(1):13–18. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.1.13-18>.
Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Hyperplastic processes of the endometrium: etiopathogenesis, risk factors, polymorphism of candidate genes. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;(1):13–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.1.13-18>.
68. Azlan A., Salamonsen L.A., Hutchison J., Evans J. Endometrial inflammation activation accompanies menstruation and may have implications for systemic inflammatory events of the menstrual cycle. *Hum Reprod*. 2020;35(6):1363–1376. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa065>.
69. Watters M., Martínez-Aguilar R., Maybin J.A. The Menstrual Endometrium: From Physiology to Future Treatments. *Front Reprod Health*. 2022;3:794352. <https://doi.org/10.3389/frph.2021.794352>.
70. Torres-De La Roche L.A., Campo R., Devassy R., Di Spizio Sardo A., Hooker A., Koninckx P. et al. Adhesions and Anti-Adhesion Systems Highlights. *Facts Views Vis Obgyn*. 2019;11(2):137–149. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6897521/>.
71. Lin S., Xie X., Guo Y., Zhang H., Liu C., Yi J. et al. Clinical characteristics and pregnancy outcomes of infertile patients with endometriosis and endometrial polyps: A retrospective cohort study. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020;59(6):916–921. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2020.09.020>.
72. March C.M. Management of Asherman's syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2012;23(1):63–76. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2010.11.018>.
73. Friedman J.A., Wong J.M.K., Chaudhari A., Tsai S., Milad M.P. Hysteroscopic myomectomy: a comparison of techniques and review of current evidence in the management of abnormal uterine bleeding. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2018;30(4):243–251. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000475>.
74. Healy M.W., Schexnayder B., Connell M.T., Terry N., DeCherney A.H., Csokmay J.M. et al. Intrauterine adhesion prevention after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(3):267–275.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.05.001>.
75. Haber K., Hawkins E., Levie M., Chudnoff S. Hysteroscopic morcellation: review of the manufacturer and user facility device experience (MAUDE) database. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22(1):110–114. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2014.08.008>.
76. Cieberta M., Łoziński T., Wojtyła C., Rawski W., Jakiel G. Complications in modern hysteroscopic myomectomy. *Ginek Pol*. 2018;89(7):398–404. <https://doi.org/10.5603/GPa.2018.0068>.
77. Hamerlynck T.W., van Vliet H.A., Beerens A.S., Weyers S., Schoot B.C. Hysteroscopic Morcellation Versus Loop Resection for Removal of Placental Remnants: A Randomized Trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016;23(7):1172–1180. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2016.08.828>.
78. Van Wessel S., van Vliet H.A.A.M., Schoot B.C., Weyers S., Hamerlynck T.W.O. Hysteroscopic morcellation versus bipolar resection for removal of type 0 and 1 submucous myomas: A randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;259:32–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.01.050>.
79. Chua K.J.C., McLucas B. Sepsis following hysteroscopic myomectomy. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2022;31(4):646–648. <https://doi.org/10.1080/13645706.2020.1864407>.
80. Capmas P., Lobersztajn A., Duminil L., Barral T., Pourcelot A.G., Fernandez H. Operative hysteroscopy for retained products of conception: Efficacy and subsequent fertility. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019;48(3):151–154. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.12.005>.
81. Litta P., Leggieri C., Conte L., Dalla Toffola A., Multinu F., Angioni S. Monopolar versus bipolar device: safety, feasibility, limits and perioperative complications in performing hysteroscopic myomectomy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2014;41(3):335–338. <https://doi.org/10.12891/ceog19432014>.
82. Mazzoni I., Favilli A., Cocco P., Grasso M., Horvath S., Bini V. et al. Does cold loop hysteroscopic myomectomy reduce intrauterine adhesions? A retrospective study. *Fertil Steril*. 2014;101(1):294–298.e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.09.032>.
83. Zhao H., Yang B., Li H., Xu Y., Feng L. Successful Pregnancies in Women with Diffuse Uterine Leiomyomatosis after Hysteroscopic Management Using the Hysteroscopy Endo Operative System. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(5):960–967. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.10.003>.
84. Hsu Y.H., Yeh C.C., Wang P.H. The better way-uterine feeding vessel occlusion to manage postpartum hemorrhage. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(2):175–176. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.02.001>.
85. Chao H.T., Wang P.H. Fertility outcomes after uterine artery occlusion in the management of women with symptomatic uterine fibroids. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2014;53(1):1–2. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2012.10.006>.
86. Jiang J., Wang C., Xue M. High-intensity focused ultrasound versus uterine artery embolization for patients with retained placenta accreta. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;252:82–86. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.003>.
87. Orlando M., Kollikonda S., Hackett L., Kho R. Non-hysteroscopic Myomectomy and Fertility Outcomes: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021;28(3):598–618.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2020.10.006>.
88. Song D., Liu Y., Xiao Y., Li T.C., Zhou F., Xia E. A matched cohort study comparing the outcome of intrauterine adhesiolysis for Asherman's syndrome after uterine artery embolization or surgical trauma. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21(6):1022–1028. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2014.04.015>.
89. Кондратович Л.М., Козаченко А.В., Коган Е.А., Файзуллина Н.М., Адамьян Л.В. Клинико-морфологические особенности спаечного процесса у пациенток с миомой матки. *Акушерство и гинекология*. 2014;(8):71–75. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Kliniko-morfologicheskie-osobennosti-spaehnogo-processa-u-pacientok-s-miomoi-matki.html>.
Kondratovich L.M., Kozachenko A.V., Kogan E.A., Fayzullina N.M., Adamyan L.V. Clinical and morphological features of the adhesive process in patients with uterine myoma. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2014;(8):71–75. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Kliniko-morfologicheskie-osobennosti-spaehnogo-processa-u-pacientok-s-miomoi-matki.html>.
90. Huang C.Y., Chang W.H., Cheng M., Huang H.Y., Horng H.C., Chen Y.J. et al. Crosslinked Hyaluronic Acid Gels for the Prevention of Intrauterine Adhesions after a Hysteroscopic Myomectomy in Women with Submucosal Myomas: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Life (Basel)*. 2020;10(5):67. <https://doi.org/10.3390/life10050067>.
91. Fuchs N., Smorgick N., Ben Ami I., Vaknin Z., Tovbin Y., Halperin R., Pansky M. Intercoat (Oxiplex/AP gel) for preventing intrauterine adhesions after operative hysteroscopy for suspected retained products of conception: double-blind, prospective, randomized pilot study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21(1):126–130. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2013.07.019>.
92. Bosteels J., Weyers S., Mol B.W., D'Hooghe T. Anti-adhesion barrier gels following operative hysteroscopy for treating female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Surg*. 2014;11(2):113–127. <https://doi.org/10.1007/s10397-014-0832-x>.
93. Bosteels J. Antiadhesion barrier gels: time for evidence-informed practice in gynecologic surgery? *Fertil Steril*. 2017;107(5):1143–1144. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.03.006>.
94. Zheng F., Xin X., He F., Liu J., Cui Y. Meta-analysis on the use of hyaluronic acid gel to prevent intrauterine adhesion after intrauterine operations. *Exp Ther Med*. 2020;19(4):2672–2678. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8485>.
95. Доброхотова Ю.Э., Филатова Л.А., Гришин И.И. Результаты применения бовгиалуронидазы азоксимера в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018;26(2-1):19–22. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Rezulyaty_prime-neniya_bovgialuronidazy_azoksimera_vkompleksnoy_terapii_vospalitelnyh_zabolevaniy_organov_malogo_taza/.
Dobrokhotova Yu.E., Filatova L.A., Grishin I.I. The results of the use of bovgialuronidase azoximer in the complex therapy of pelvic inflammatory disease. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2018;26(2-1):19–22. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Rezulyaty_prime-neniya_bovgialuronidazy_azoksimera_vkompleksnoy_terapii_vospalitelnyh_zabolevaniy_organov_malogo_taza/.
96. Царькова М.А., Семенович Н.А. Новый подход к комплексной терапии пациенток с патологией эндометрия. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;14(5):50–53. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2014/5/031726-61222014510>.
Tsarkova M.A., Sementsova N.A. A new approach to the combination therapy of patients with endometrial pathology. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2014;14(5):50–53. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2014/5/031726-61222014510>.
97. 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. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-170-175>.
Kravtsova E.I., Kutsenko I.I., Kholina L.A., Anikina G.A. Efficacy of proteolytic therapy in the comprehensive management of patients with second-degree intrauterine synechia. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(3):170–175. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-170-175>.
98. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамощина М.Б., Михалева Л.М., Исмаиладзе С.Я. Противоспаечные барьеры в клинической практике: персонализация менеджмента пациенток. *Гинекология*. 2021;23(6):480–484. <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.6.201292>.
Orazov M.R., Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B., Mikhaleva L.M., Ismailzade S.Ya. Anti-adhesive barriers in clinical practice: personalized patient management. *Gynecology*. 2021;23(6):480–484. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.6.201292>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Оразов М.Р., Хамошина М.Б.**

Написание текста – **Оразов М.Р.**

Обзор литературы – **Оразов М.Р., Михалева Л.М., Исмаилзаде С.Я.**

Перевод на английский язык – **Исмаилзаде С.Я.**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Хамошина М.Б.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Mekan R. Orazov, Marina B. Khamoshina**

Text development – **Mekan R. Orazov**

Literature review – **Mekan R. Orazov, Liudmila M. Mikhaleva, Sevinc Ya. Ismayilzade**

Translation into English – **Sevinc Ya. Ismayilzade**

Approval of the final version of the article – **Marina B. Khamoshina**

Информация об авторах:

Оразов Мекан Рахимбердыевич, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; omekan@mail.ru

Михалева Людмила Михайловна, заслуженный деятель науки РФ, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Института морфологии, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына; 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; mikhalevam@yandex.ru

Хамошина Марина Борисовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; khamoshina@mail.ru

Исмаилзаде Севиндж Ядулла кызы, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; sevka_monika@mail.ru

Information about the authors:

Mekan R. Orazov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; omekan@mail.ru

Liudmila M. Mikhaleva, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Morphology, Research Institute of Human Morphology named after Academician A.P. Avtsyn; 3, Tsyurupa St., Moscow, 117418, Russia; mikhalevam@yandex.ru

Marina B. Khamoshina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; khamoshina@mail.ru

Sevinc Ya. Ismayilzade, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; sevka_monika@mail.ru