

Ремнева О.В., Бельницкая О.А., Игитова М.Б., Фадеева Н.И., Гаранин С.А.

СИНДРОМ АШЕРМАНА: ОТ ЭТИОЛОГИИ ДО ПРОФИЛАКТИКИ

ФГБОУ ВО "Алтайский государственный медицинский университет" Минздрава России, 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, 40

Резюме. Синдром Ашермана (Asherman's syndrome) – загадочное, многогранное заболевание, характеризующееся образованием внутриматочных синехий, вплоть до полной облитерации полости матки. Это весьма дискуссионная тема из-за выраженного влияния данной патологии на репродуктивный прогноз (бесплодие, привычный выкидыш) и гинекологические симптомы (нарушение менструальной функции по типу олиго-амеории). Хотя синдром широко исследовался, отсутствуют четкие доказательства как его профилактики, так и эффективного лечения. Основной причиной образования внутриматочных спаек большинством авторов признана травма эндометрия. Понимание патогенеза их формирования необходимо для предотвращения развития фиброза и склероза полости матки. В обзорной статье подробно изложены причины заболевания, факторы риска, клинические проявления, методы диагностики данного синдрома. Лечебные мероприятия представлены поэтапными малотравматичными способами устранения внутриматочных сращений с последующим восстановлением менструальной и детородной функции. Особое внимание уделено профилактике рецидивов путем назначения внутриматочных противоспаечных барьеров.

Ключевые слова: синдром Ашермана, внутриматочные синехии, гистероскопия, противоспаечные гели

Remneva O.V., Belnickaya O.A., Fadeeva N.I., Igitova M.B., Garanin S.F.

ASCHERMAN SYNDROME: FROM ETIOLOGY TO PREVENTION

Altai State Medical University, 40 Lenina av., Barnaul, Russia, 656038

Abstract. Asherman's syndrome is a mysterious, multifaceted disease characterized by the formation of intrauterine synechiae, up to complete obliteration of the uterine cavity. This is a very controversial topic because of its pronounced effect on both the reproductive prognosis (infertility, habitual miscarriage) and gynecological symptoms (menstrual dysfunction of the type of oligo-amenorrhea). Although the syndrome has been extensively studied, there is no clear evidence of both its prevention and effective treatment. The main reason for the formation of intrauterine adhesions is recognized by most authors as endometrial injury. Understanding the pathogenesis of their formation is necessary to prevent the development of endometrial fibrosis and sclerosis. The review article presents in detail the causes of the disease, risk factors, clinical manifestations, and methods for diagnosing this syndrome. Therapeutic measures are presented in step-by-step low-traumatic ways to eliminate intrauterine adhesions with subsequent restoration of menstrual and reproductive functions. Particular attention is paid to anti-relapse prevention through the prescription of intrauterine anti-adhesion gels.

Key words: Asherman's syndrome, intrauterine synechiae, hysteroscopy, anti-adhesive gels

Синдром Ашермана, или внутриматочные синехии – это приобретенное заболевание матки, представляющее собой образование спаек на стенках матки, которое имеет важное значение для оперативной гинекологической практики. Внутриматочные спайки – это сращения соединительной ткани, которые «склеивают» стенки матки между собой, вызывая ее деформацию, причиной чего в большей степени является структурная перестройка эндометрия. Стоит обратить внимание на его анатомическую особенность – наличие базального слоя, которой постоянно «стабилен» и отвечает за регенерацию функционального слоя. Спаечный процесс – есть результат повреждения базального слоя эндометрия [1, 2].

Распространенность, факторы риска, этиопатогенез. Данные литературы о частоте возникновения

синдрома Ашермана противоречивы. Частота встречаемости внутриматочных адгезий может колебаться от 0,3% до 21,5% [3]. По данным публикаций, в РФ частота внутриматочных синехий достигает 13% от числа всех внутриматочных заболеваний, что говорит о росте случаев ранее считавшейся редкой патологии [2–4]. Согласно информации зарубежных авторов, синдром возникает в 6-7% при прерывании беременности [5]. Метропластика, как предрасполагающий фактор, выявляется в 24% регистрируемых случаев, а в каждом третьем случае – это результат проведения инструментальных исследований в поздний послеродовой период [5]. В российских публикациях приводится несколько другая информация: внутриматочные синехии регистрируются даже после естественных родов (23,4%), а также у пациенток с диагностированной неразвивающейся беременностью. На долю маточного фактора у женщин с нарушением фертильной функции приходится от 24 до 62% случаев [3]. Синдром Ашермана диагностируется приблизительно у каждой третьей пациентки и представляет собой наиболее распространённую причину маточного бесплодия. Стоит отметить, что внутриматочная патология редко является единственной причиной женского бесплодия, а если говорить точнее, то не превышает 15%, в то время как сочетание различных факторов увеличивают данный показатель до 50% [6].

Синдром Ашермана принято считать мультифакториальным заболеванием. Главным 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 [7, 8]. Травма эндометриальной ткани возникает в результате оперативного вмешательства – выскабливания матки в послеродовом периоде, аномальных маточных кровотечений, полипах или гиперплазии эндометрия, а также присоединения вторичной инфекции и развития эндометрита [3, 5–7]. Внутриматочные спайки могут развиваться из-за поражения базального слоя эндометрия, вызванного выскабливанием матки в связи с неразвивающейся беременностью ранних сроков. Синдром также может возникнуть после гистерорезектоскопии, эмболизации маточных артерий или туберкулеза матки. M. Siferih et al. (2024) в Эфиопии провели исследование на базе больницы Святого Павла, включающее 177 пациенток с внутриматочными синехиями. В 77% случаев был диагностирован тяжелый синдром Ашермана, в 23% – генитальный туберкулез. В каждом десятом случае внутриматочные спайки были результатом инструментального вмешательства после прервавшейся беременности, причем у трех пациенток имела место перфорация матки [9].

Этиопатогенез синдрома Ашермана довольно сложен, но практическая медицина выделяет три основные причины развития внутриматочных синехий – травматическое повреждение эндометрия, гипоестрогения и инфекционный процесс [3, 4, 6]. Травматизация базального слоя эндометрия – ведущая причина развития спаечной болезни. Ряд авторов полагает, что рост числа пациенток с таким неутешительным диагнозом возрастает в связи с ростом числа акушерских операций и их осложнений. «Популяризация» операции кесарево сечение, а также увеличение числа осложнений, предполагающих проведение ручного обследования полости матки и рост числа пациенток с развитием гнойно-септических инфекций – все это предрасполагающие факторы в развитии синдрома Ашермана [10–12]. По мнению Т.А. Макаренко и Д.Е. Никифоровой, выскабливание полости матки, проводимое до 4-й недели после родов или аборта, приводит к травматизации базального слоя и развитию синдрома Ашермана. Стоит отметить, что на развитие этого процесса влияет также количество оперативных вмешательств [13].

По утверждению некоторых авторов, в патогенезе внутриматочных синехий травматизация эндометрия влечет за собой активацию иммунных реакций и высвобождение цитокинов, что приводит к развитию воспалительного процесса, результатом которого будет изменение анатомической целостности матки и нарушение ее функций [2, 7, 8]. Патофизиологические изменения в полости матки при синдроме Ашермана представлены на рисунке 1 [1]. 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 [14].

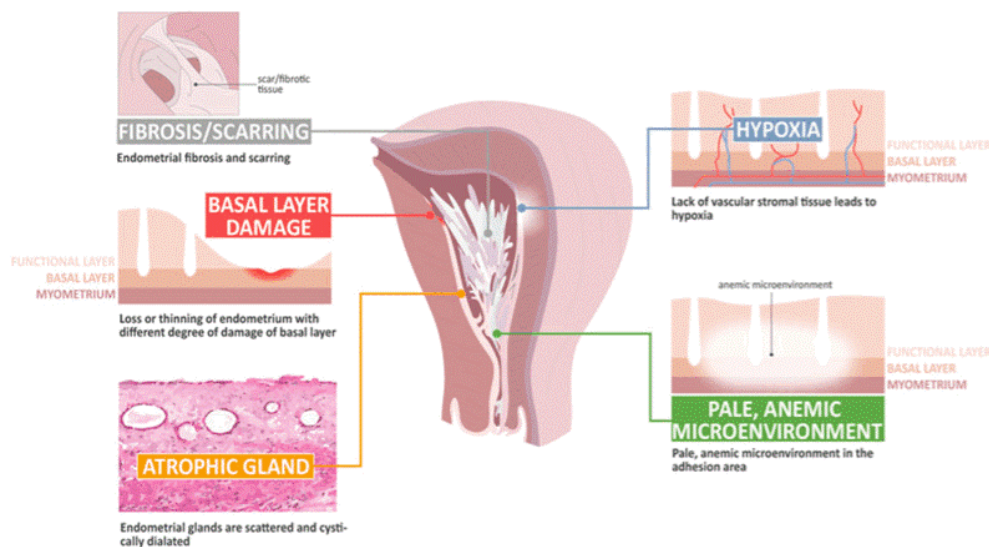


Рис. 1. Патофизиологические изменения в эндометрии при внутриматочных синехиях (по W.L. Lee et al., 2021)

Результаты диссертационного исследования П.М. Хириевой показали, что изменения рецептивности, проявляющиеся повышением экспрессии ER и снижением экспрессии PgR как в эндометрии, так и в самих синехиях, выявляются при всех степенях тяжести внутриматочных сращений. Выраженность этих изменений усиливается по мере увеличения степени тяжести процесса. При I и II степенях эпителий внутриматочных синехий функционирует как эпителий эндометрия (явление «мимикрии»), выполняя тем самым компенсаторную функцию. Менее выраженное изменение рецептивности при III степени тяжести обусловлено декомпенсацией репаративных процессов на фоне замещения значительной части эндометрия грубой соединительной тканью, что объясняет меньшую эффективность проводимого лечения и более высокую частоту рецидивов [7].

Клиника, классификация, диагностика. Первый случай внутриматочных синехий был опубликован в 1894 году Генрихом Фритцем у женщины, страдающей аменореей, обусловленной выскабливанием матки в послеродовом периоде. Спустя 54 года данный синдром был описан израильским гинекологом Джозефом Ашерманом, в честь которого он и назван [7, 14]. Джозеф Ашерман описывал это заболевание как проявление травматической аменореи [15], но, согласно современным данным, аменорея не является главным показателем в диагностике синдрома [5, 6, 10]. Эта нозология стала получать признание благодаря более широкому использованию гистероскопии для обследования женщин с низким уровнем фертильности [9]. Учеными было принято использовать новый термин в качестве альтернативного варианта – «внутриматочные спайки» [6].

Клинические проявления синдрома Ашермана тесно связаны с глубиной фиброза, расположением спаек и делятся на 3 типа. Тип 1 – аменорея развивается вследствие спаек или стеноза цервикального канала. В таких случаях выше спаяк выявляется нормальная полость матки, что дает благоприятный прогноз. К наиболее распространенной форме относится тип 2, когда спайки выявляются в полости матки. Она имеет три степени тяжести: центральные внутриматочные синехии без сужения полости, частичная облитерация с уменьшением и полная облитерация полости матки. Прогноз после лечения напрямую зависит от степени поражения. У пациенток с центральными внутриматочными синехиями, сохраненными нормальным эндометрием и полостью матки прогноз лечения довольно благоприятный. У больных с частичной или полной атрезией полости матки прогноз лечения неудовлетворительный. К типу 3 относится ситуация, когда спайки могут выявляться как в канале шейки, так и в полости тела матки [3].

В медицинской практике существуют разные классификации, основываясь на клинических проявлениях и эндоскопических данных. S. Ballas в 1978 году был первым, кто пытался классифицировать синдром Ашермана, базируясь на данных гистеросальпингографии [6]. В том же году С. March и

соавторы ввели первую гистероскопическую классификацию, которая имеет актуальность в наше время в связи с простотой ее использования, но при этом является недостаточно информативной, так как не дает полной информации о патологическом процессе [7]. Со временем был разработан еще ряд классификаций, основанных на распространенности спаек и визуализации устья маточных труб, но ни одна из не учитывала клинические проявления [6]. За основу клинических симптомов принято брать нарушения менструального цикла, infertility, репродуктивный анамнез. Отечественные ученые М.Р. Оразов и В.Е. Радзинский (2020) разработали и внедрили собственную гистероскопическую классификацию, которая предполагает три степени поражения эндометрия: легкая, умеренная и тяжелая. Основными ее критериями являются объем занимаемой площади полости матки, степень визуализации устьев маточных труб, выраженность атрофии и объемы поражения [16]. Гистологическая картина внутриматочных синехий следующая: стромальный слой эндометрия заменяется фиброзной тканью. В стромальном слое могут определяться кальцификаты, а железы становятся редкими, малоактивными или кистозно расширенными.

Диагностика синдрома Ашермана, в первую очередь, основана на оценке жалоб и тщательно собранного анамнеза пациентки. Анамнез пациентки может натолкнуть на мысль о его развитии, а физикальное обследование в такой ситуации в ряде случаев малоинформативно. К основным жалобам принято относить альгодисменорею, гипоменорею, олигоменорею, развитие вторичной аменореи, привычный выкидыш на ранних сроках гестации, формирование гематометры, бесплодие [3, 5, 12]. Беременность у женщин с синдромом Ашермана может осложняться ранними репродуктивными потерями, преждевременными родами, предлежанием плаценты и её вращением, возможны и другие осложнения [17–19]. T. Vancaillie et al. (2020) было проведено клиническое исследование у 423 пациенток, имевших внутриматочные синехии [11]. В процессе аудита аменорея была зарегистрирована в 38,5% случаев, в 53,2% ее не наблюдалось, а в 8,3% информация отсутствовала. Гематометра была задокументирована у 19 женщин (4,5%). Беременность в последующем наступила у 87,4%, причем у пациенток со II стадией заболевания были достигнуты наилучшие показатели – 94,5% ($p = 0,02$). По мнению R.A. Bender et al. (2020), в реализации репродуктивных планов играет роль тип и локализация синехий. Так, у пациенток с наступившей беременностью отмечаются истмические спайки пленочного типа, а у женщин с бесплодием – фундальные спайки плотного типа [20].

Одним из рутинных диагностических методов является гистеросальпингография (ГСГ), но она не всегда эффективна в отношении внутриматочных синехий. Выявляемость синдрома Ашермана при ГСГ достигает 1,5% [14]. Рентгенологическая картина при нем крайне вариабельна, так как синехии в полости матки имеют разную степень распространённости. Они вызывают дефекты наполнения, имеющие неправильную форму и различные размеры. При выраженности спаечного процесса могут определяться «камеры», соединённые между собой протоками, имеющие разную длину и толщину. Возможность оценить всю полость матки при помощи контрастного вещества является незаменимым преимуществом перед гистероскопией, так как при наличии спаечного процесса в нижнем сегменте, оценка остальных частей матки не представляется возможным [6, 21, 22]. По мнению Z. Khan (2023), соногистерограмма с введением в матку физиологического раствора является наиболее чувствительным диагностическим инструментом [22], которая достигает 75%, но имеет низкую прогностическую ценность (50%), поэтому стандартом диагностики все же стоит признать гистероскопию. Некоторые ученые полагают, что, несмотря на такое преимущество, как визуализация всей полости матки и маточных труб, ГСГ в большей степени способна выдать ложноположительный результат в связи с отсутствием возможности оценить морфологическую составляющую, а также степень и распространённость процесса [21, 23]. Ряд авторов считает, что внутриматочные синехии могут быть диагностированы на основании данных ГСГ со специфичностью от 25,6 до 98,1% и чувствительностью в диапазоне 21,6 – 98,0% [3, 6]. В качестве других критериев предпочтения данного метода отмечают следующие: не требует высокой оснащенности отделения и анестезии, экономически выгоден, может проводиться в амбулаторных условиях.

Стоит поговорить о том, что же все-таки является «золотым стандартом» в диагностике синдрома Ашермана? В современной практике основной упор делается на диагностическую гистероскопию

[3, 22, 24, 25]. Детализация гистероскопических «находок» позволяет констатировать, что после кесарева сечения частота данной патологии составляет 2–2,8%, самопроизвольного выкидыша – 5–39,0%, рассечения внутриматочной перегородки – 6,0%, эмболизации маточных артерий – 14,0%, компрессионного шва на матке – 18,5%, после родов – 37,5%, резектоскопии, миомэктомии – 31,3–45,5%, неполного аборта – 33,3%, абляции эндометрия – 36,4%, выскабливания полости матки – 21,5–40,0% [4]. Эндоскопическая картина представлена наличием бессосудистых тяжей ткани, имеющих разную длину и толщину, соединяющих стенки матки, также можно выявить облитерацию или деформацию полости матки. Проведение офисной гистероскопии рекомендовано пациенткам, страдающим бесплодием, а предоперационные, интраоперационные и послеоперационные терапевтические мероприятия, по мнению F. Di Guardo et al. (2020), оправданы сложностью синдрома Ашермана [25].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) занимает одну из главных ниш в диагностике различной патологии эндометрия, так как оно является наиболее простым, самым распространенным и доступным методом визуализации и входит в первую линию процедур. На современном этапе оно рекомендовано не только в России, но и во всем мире, в том числе Американской и Канадской коллегией акушеров-гинекологов. Исходя из данных литературных источников, точность диагностики патологии эндометрия по результатам УЗИ варьирует от 24,8 до 94,4%. Ультразвуковое исследование имеет важное диагностическое значение, когда при облитерации нижних отделов матки невозможно проведение ГСГ. Но чувствительность данного метода невысока – 52% [7]. При помощи ультразвукового метода исследования синехии определяются как эхоплотные тяжи в полости матки или одиночные эхо-негативные ячеистые структуры с участками сохраненного функционального слоя эндометрия [3, 10]. Проведение УЗИ наиболее эффективно в период лютеиновой фазы менструального цикла, ввиду высокой степени зрелости функционального эндометрия.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) играет вспомогательную роль в диагностике полной облитерации полости матки, когда гистероскопическая визуализация не представляется возможной. Основным преимуществом МРТ являются визуализация в полости матки проксимальных спаек и оценка состояния эндометрия, что необходимо для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения больной [3].

Резюмируя изложенное, можно утверждать, что для первоначальной диагностики синдрома Ашермана из дополнительных методов полезна менее инвазивная контрастная соногистерография или гистеросальпингография. Окончательный диагноз ставится на основании гистероскопии. Магнитно-резонансная томография требуется в случаях с полностью облитерированной полостью матки.

Лечение и профилактика. Внутриматочные синехии являются многокомпонентной проблемой, требующей особого подхода. Существуют различные методики терапии синдрома Ашермана [21, 23, 26, 27]. Это и использование выжидательной тактики, и хирургическое вмешательство. «Золотым стандартом» по праву можно считать гистероскопический адгезиолизис, при применении которого происходит рассечение внутриматочных спаек. В некоторых литературных данных описывается восстановление менструальной функции в 75–100% случаев, а фертильность зависит от таких факторов как возраст, первичное или вторичное бесплодие. Несмотря на успех хирургического лечения, риск рецидивов остается высоким. Средняя частота возникновения рецидива после оперативного лечения внутриматочных синехий достигает 28% [14, 21, 23, 27]. Для оценки способности предотвращать рецидив внутриматочных синехий амниотической оболочки (амнионотерапия), введенной в матку после гистероскопического адгезиолиза у 300 женщин, F. Zheng et al. показали, что эта манипуляция привела только к увеличению объема менструальной крови, но не повлияла на частоту рецидивов и наступление беременности [28]. В плане снижения риска рецидива синехий играет роль и способ опорожнения полости матки. Так, в работе китайских ученых J. P. W. Chung et al. (2024) 330 пациенткам, разделенным на две группы, после выкидыша была выполнена ручная вакуумная аспирация полости матки (USG-MVA) или электровакуумная аспирация (EVA), а затем через 6-20 недель произведена оценка клинической ситуации. В обеих группах менструальная функция возобновилась идентично, но рецидив синехий реже происходил в группе USG-MVA – 19% против 32% ($p < 0,02$). Авторы сделали вывод, что ручная вакуумная аспирация полости матки под контролем УЗИ является эффективной и

безопасной альтернативой хирургическому лечению и ассоциирована с меньшей частотой рецидива [29]. Интерес M.F. Hanstede et al. (2023) был направлен на изучение роли эстрогенов как возможного способа профилактики рецидива спаек после адгезиолизиса на примере 114 пациенток, разделенных на подгруппы, в зависимости от приема эстрогена или без такового. Частота рецидива синехий через год наблюдения была идентичной: 66% и 52,7%, а через три года в группе женщин, получавших эстрогены, беременность наступила у 89%, что было идентично группе женщин без гормонального лечения (82%) [30] (рисунок 2). Неэффективность и возможные риски больших доз эстрогенов, по мнению авторов, увеличивающие тромбообразование и развитие злокачественных новообразований, как недостаток данного метода, ставят под сомнение необходимость его назначения [27].

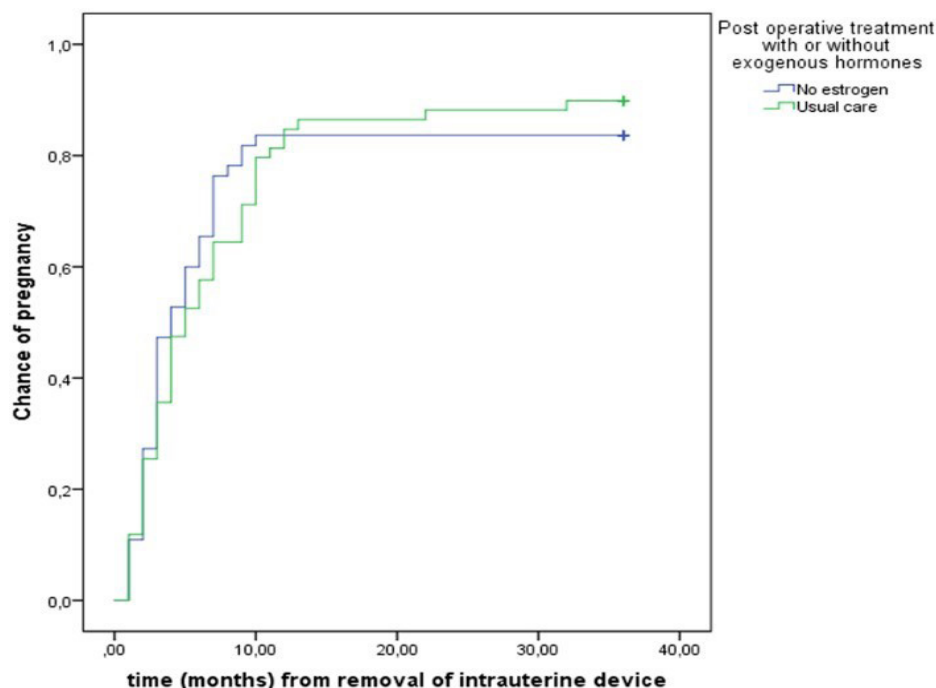


Рис. 2. Кумулятивный риск рецидива и беременности для пациенток с внутриматочными синехиями, принимающих эстрогены и без таковых (по M. F. Hanstede et al., 2023)

Напротив, Е.Ю. Глухов и соавт. (2021) в лечении больных с данным синдромом применяли наряду с гистероскопическим адгезиолизисом циклическую гормонотерапию (эстрадиол/дидрогестерон), орошение полости матки кавитированными растворами водного хлоргексидина или иммунофана, интравагинальную пелоидотерапию гязями Мертвого моря в сочетании с магнитотерапией. После проведения 1-2 курсов отсутствие синехий отмечено в 79,3%, рецидив – в 20,7%. Беременность наступила у каждой второй женщины [31]. Т.А. Джигладзе и соавт. (2021) в своей работе провели комплексное лечение 1218 пациенток, которое включало механическое разрушение синехий, лазерную деструкцию без или под УЗИ / лапароскопическим контролем. При использовании лазерной хирургии, послеоперационной терапии и реабилитации у пациенток с маточной формой бесплодия менструальный цикл восстановился у 98%, наступление беременности произошло в 57%. Интраоперационный УЗ-контроль позволил избежать осложнений, беременность у пациенток с синдромом Ашермана наступила в 24%, а повторное вмешательство понадобилось в 18% случаев [21]. Е. Dreisler et al. (2019) для профилактики рецидивов синехий предлагают иной метод – баллонные катетеры и внутриматочную контрацепцию [32]. С.А. Мартынов и соавт. (2021) настаивают на необходимости комплексного лечения – адгезиолизис и использование аутоплазмы, обогащенной эритроцитами, которое они апробировали на 40 женщинах, имеющих внутриматочные синехии с различной степенью тяжести. В результате лечения было отмечено снижение проявления всех клинических симптомов. По утверждению авторов, данный метод терапии имеет свои перспективы: отсутствие иммунных реакций организма, хорошая переносимость как внутриматочного, так и парентерального введения, а в экономическом плане –

низкая себестоимость [33].

Таким образом, можно свидетельствовать, что хирургический метод является незаменимым в лечении данной нозологии, вне зависимости от развития технологий. Необходимость использования методов ВРТ возрастает с 34,5% при I степени внутриматочных сращений до 72,7% при III степени [6, 7].

В ряде литературных источников описываются преимущества дальнейшего развития технологий в области химии и хирургии [33–36]. Одним из перспективных методов лечения синдрома Ашермана является использование стволовых клеток и экзосом. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) характеризуются некоторыми характеристиками, такими как неиммуногенные, ангиогенные, антифибротические, антиапоптотические и противовоспалительные свойства. Экзосомы являются активными паракринными компонентами с большим потенциалом для восстановления поврежденных тканей и включают множество паракринных факторов, ответственных за регенерацию и ангиогенез [34, 35].

Г.Т. Сухих и соавт. (2018) проведен анализ различных аспектов клеточной терапии, начиная от типа стволовых клеток и источников их получения, до предполагаемых механизмов терапевтического действия. Рассмотрены результаты экспериментальных исследований и клинических испытаний, демонстрирующих положительный эффект в восстановлении функциональной активности и регенеративных свойств эндометрия [36]. G.S. Saribas et al. (2020) в своей работе использовали 10 новорожденных крыс линии Wistar. У лабораторных животных экспрессия матриксных металлопротеиназ (MMP-2 и MMP-9) была усилена, а TIMP-2 снижена в результате терапии МСК и экзосомами. Авторы показали, что в результате лечения как МСК, так и экзосомами в матке усиливается пролиферация и васкуляризация, и уменьшается фиброз, причем лечение экзосомами восстанавливает повреждение тканей при синдроме Ашермана за более короткое время, чем изолированная терапия МСК [37].

С каждым годом ученые получают все более уникальные виды препаратов и открывают новые методы терапии синдрома Ашермана, но говорить, что уже есть единый стандарт лечения пока рано. Хронический эндометрит, аденомиоз и неэффективная предшествующая терапия низкими дозами эстрогенов являются факторами риска рецидива внутриматочных синехий, поэтому после проведения адгезиолизиса целесообразно применение гелей, которые препятствуют образованию новых спаек [39, 40].

Применение противоспаечных гелей на основе гиалуроновой кислоты в практической медицине набирает популярность в последние годы [4, 37]. Их представителем является «Антиадгезин», основу которого составляют соли гиалуроновой кислоты и карбоксиметилцеллюлоза, которая обеспечивает длительный эффект за счет своих химических свойств. Механизм действия препаратов на основе данной кислоты реализуется еще на первых стадиях образования синехий. Имея особую молекулярную структуру, происходит образование барьера на пораженном эндометрии, что, в свою очередь, приводит к подавлению процессов воспаления и запуску реакций по восстановлению тканей. Преимущество этого геля также состоит в том, что препарат, созданный на основе гиалуроновой кислоты, имеет очень хорошую гистосовместимость, что делает его безопасным для большего числа пациентов. Послеоперационный период у данных пациентов протекает без осложнений и с отсутствием аллергических реакций на гель «Антиадгезин», что говорит об эффективности использования данного препарата [4, 39]. Причем эффект будет зависеть от степени тяжести: при легкой степени уровень фертильности достигает 93%, при средней — 78%, при тяжелой степени тяжести шанс наступления беременности – 57% [7].

Т.А. Макаренко и соавт. (2018) также в своих исследованиях использовали «Антиадгезин» [13]. Всем женщинам после проведения адгезиолизиса через 3 месяца была проведена офисная гистероскопия, в результате которой выявлен рецидив только у каждой десятой пациентки. Такие показатели можно назвать воодушевляющими, так как это только промежуточный этап, но уже можно говорить о перспективе использования данного метода. Информацию о применении противоспаечных барьеров мы можем найти и в европейской литературе. Так, А. В. Hooker et al. (2021) изучали влияние гелей, содержащих гиалуроновую кислоту, на регенерацию эндометрия. В их исследовании приняли участие 152 пациентки исследуемой и контрольной групп. Большая часть пациенток имела в анамнезе

диагностическое выскабливание. После применения гиалуронсодержащего геля отмечается тенденция к снижению числа рецидивов внутриматочных синехий до 13%, но гель не предотвращает их повторное образование (в контрольной группе – 30%) [5].

Противоспаечный гель при исследовании 564 женщин Н. Liu et al. (2018) предотвращал рецидив синехий только при низкой и средней степени тяжести синдрома Ашермана [39]. Результаты диссертационного исследования П.М. Хириевой (2018) показали, что тяжёлая степень внутриматочных синехий характеризуется наибольшей частотой рецидивов. Это требует комплексного лечения, включающего хирургический адгезиолизис с преимущественным использованием механической энергии, циклическую гормональную терапию высокими дозами эстрогенов, раннюю послеоперационную магнитолазеротерапию [7]. Р.А. Полтавцевой и соавт. (2022) разработан биоматериал на основе термочувствительного биополимера поли-1 1-изопропилакриламида, конъюгированного с биологическими добавками для терапии вторичного бесплодия. В его состав входят белки тромбоцитарного лизата плазмы крови и экстракт внеклеточного матрикса, выделенный из ткани эндометрия. Биоткань *in vivo* продемонстрировала противоспаечную активность, что позволило как частично восстановить эндометрий, так и обеспечить имплантацию яйцеклеток в эксперименте [38]. Возможные варианты для профилактики внутриматочных синехий представлены на рисунке 3.

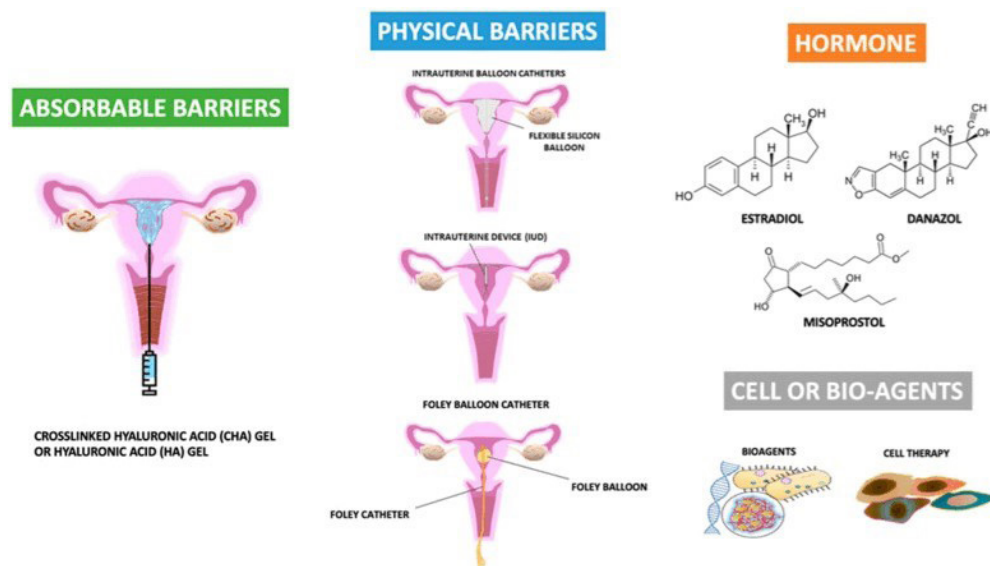


Рис. 3. Средства для профилактики внутриматочных синехий (по W.L. Lee et al., 2021)

Исходя из вышеизложенного, можно говорить, что внутриматочное введение препаратов, созданных на основе гиалуроновой кислоты, не только снижает выраженность спаечного процесса и предотвращает рецидивы, но и способствует сохранению и восстановлению фертильной функции.

Заключение. Интенсивное развитие медицинской науки, а также появление новых методов диагностики и лечения не всегда способствуют минимизации рисков формирования внутриматочных синехий. Несмотря на то, что разрабатываются новые подходы к профилактике данного заболевания, проблема восстановления нарушений репродуктивной функции до конца не решена и всегда будет актуальной. Синдром Ашермана – загадочное, многогранное заболевание, которое требует комплексного подхода и включает в себя подбор не только наиболее щадящих хирургических манипуляций и введение противоспаечных барьеров, но и дифференцированной реабилитации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. исследование не имело финансовой поддержки

Вклад авторов.

Ремнева О.В. – 30% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы, написание текста).

Бельницкая О.А. – 20% (анализ и интерпретация данных, техническое редактирование).
 Игитова М.Б. – 10% (анализ и интерпретация данных, научное редактирование).
 Фадеева Н.И. – 10% (анализ и интерпретация данных, утверждение окончательного текста статьи).
 Гаранин С.А. – 30% (сбор данных, написание текста статьи).

Материалы данной статьи соответствуют научной специальности:

3.1.4 – Акушерство и гинекология

Список литературы:

1. Lee W.L., Liu C.H., Cheng M., et al. Focus on the Primary Prevention of Intrauterine Adhesions: Current Concept and Vision. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. 13. 22 (10). 5175. doi:10.3390/ijms22105175.
2. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Исмаилзаде С.Я. Факторы риска реализаций внутриматочных адгезий у женщин репродуктивного возраста. *Медицинский вестник Юга России.* 2022. 13 (2). 86-90. doi:10.21886/2219-8075-2022-13-2-86-90.
3. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Исмаилзаде С.Я., Союнов М.А. Внутриматочные синехии: старая проблема, новый взгляд. *Клинический разбор в общей медицине.* 2023. 4 (9). 36–40. doi:10.47407/kr2023.4.9.00306.
4. Арутюнова Е.Э., Буралкина Н.А., Чупрынин В.Д., Жорова В.Е. Патогенетическое обоснование и опыт использования противоспаечного геля у пациенток с внутриматочными синехиями после хирургической гистероскопии. *Медицинский совет.* 2018. 3. 160-164. doi:10.21518/2079-701X-2018-13-160-164.
5. 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. doi: 10.1093/humrep/deaa289.
6. Беспалова А. Г., Попов А. А., Федоров А. А., Тюрина С. С., Коваль А. А. Внутриматочные синехии в репродуктивном возрасте: комплексный подход к решению проблемы. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2021. 21 (2). 62–67. doi: 10.17116/rosakush20212102162.
7. Хириева П.М. Оптимизация тактики ведения женщин репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями [диссертация канд. мед. наук]. М.: Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова. 2018.
8. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Исмаилзаде С.Я., Безуглова Т.В., Лагутина Е.В. Внутриматочные синехии и хронический эндометрит – есть ли причинно-следственная связь? *Гинекология.* 2022. 24 (2). 144–149. doi:10.26442/20795696.2022.2.201411.
9. Siferih M., Gebre T., Hunduma F., et al. Review of Asherman syndrome and its hysteroscopic treatment outcomes: experience in a low-resource setting. *BMC Womens Health.* 2024. 7. 24 (1). 99. doi: 10.1186/s12905-024-02944-0.
10. Щукина Н.А., Буянова С.Н., Бабунашвили Е.Л., Кашук М.Г. Внутриматочные синехии после миомэктомии. Диагностика, лечение, профилактика (обзор литературы). *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2021. 21 (2). 26–32. doi: 10.20953/1726-1678-2017-2-65-73.
11. Vancaillie T., Chan K., Liu J., Deans R., Howard E. Asherman syndrome: Audit of a single-operator cohort of 423 cases. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2020. 60. 4. 574 –578. doi: 10.1111/ajo.13182.
12. Щукина Н.А., Щербатых М.Г., Бабунашвили Е.Л., и др. Внутриматочные синехии после миомэктомии. *Акушерство и гинекология.* 2023. 6. 134–140. doi: 10.18565/aig.2023.124.
13. Макаренко Т.А., Никифорова Д.Е., Ульянова И.О. Внутриматочные синехии: особенности хирургического лечения и профилактика рецидивов. *Медицинский совет.* 2018. 7. 146–151. doi:10.21518/2079-701X-2018-7-146-151.
14. Хириева П.М., Кузнецова М.В., Быстрицкий А.А., и др. Исследование уровня мРНК генов в ткани эндометрия у женщин репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями. *Акушерство и гинекология.* 2018. 2. 56–64. doi: 10.18565/aig.2018.2.56-64.
15. Fritsch H. Ein fall von volligen Schwund der Gebärmutterhöhle nach Auskratzung. *Zentrabi. Gynaekol.*

1894. 18. 1337-1339.
16. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Михалёва Л.М., и др. Эффективность лечения внутриматочных синехий у женщин репродуктивного возраста. Клинический случай. Гинекология. 2021. 23 (5). 435–440. doi: 10.26442/20795696.2021.5.201196.
17. Ayasa L.A., Abdallah J.O., Saifi M., Wafi A. A Case Report of Asherman's Syndrome With Abnormal Placenta Implantation (Intrauterine Adhesion). Cureus. 2023. 2. 15(6). 9878. doi: 10.7759/cureus.39878.
18. Гузий Е.А. Невынашивание беременности, причинами которой явились истмико-цервикальная недостаточность и синдром Ашермана. Здоровье и образование в XXI веке. 2018. 20 (8). 1–24. doi:10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-8-21-24.
19. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Тускаев К.С., Юдина Т.А. Профилактика рецидивов патологии эндометрия. Медицинский совет. 2019. 7. 21-26. doi:10.21518/2079-701X-2019-7-21-26.
20. Bender R.A., Özcan C., Akar B. Comparison of the localization of intrauterine adhesions in pregnant and infertile women. Turk. J. Obstet. Gynecol. 2022. 23. 19 (3). 195–200. doi: 10.4274/tjod.galenos.2022.69705.
21. Джибладзе Т.А., Свидинская Е.А., Борцвадзе Ш.Н., и др. Внутриматочные синехии и синдром Ашермана: комплексный подход к диагностике и лечению. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021. 20 (5). 43–50. doi: 10.20953/1726-1678-2021-5-43-50.
22. Khan Z. Etiology, Risk Factors, and Management of Asherman Syndrome. Obstet. Gynecol. 2023. 1. 142 (3). 543–554. doi: 10.1097/AOG.0000000000005309.
23. Максимова Т.А., Черкасова А.Л., Джибладзе Т.А., и др. Мини-инвазивные вмешательства в диагностике и лечении внутриматочной патологии у женщин с бесплодием. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018. 17. 27–32. doi: 10.20953/1726-1678-2018-1-27-32.
24. Doroftei B., Dabuleanu A.M., Ilie O.D. Mini-Review of the New Therapeutic Possibilities in Asherman Syndrome-Where Are We after One Hundred and Twenty-Six Years? Diagnostics (Basel). 2020. 17. 10 (9). 706. doi: 10.3390/diagnostics10090706.
25. Di Guardo F., Della Corte L., Vilos G., et al. Evaluation and treatment of infertile women with Asherman syndrome: an updated review focusing on the role of hysteroscopy. Reprod. Biomed. Online. 2020. 41. 1. 55–61. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.03.021.
26. Борцвадзе Ш.Н., Свидинская Е.А., Джибладзе Т.А., Зуев В.М., Хохлова И.Д. Ультразвуковой мониторинг гистероскопической лазерной деструкции внутриматочных синехий. Российский вестник акушера-гинеколога. 2021. 21 (1). 69–73. doi: 10.1716/rosakush20212101169.
27. Мудуева С.Р., Захарова П.В., Курелов М.А., Каитова З.С. Методы лечения синдрома Ашермана для восстановления репродуктивной функции. Medical & Pharmacy. J. «Pulse». 2022. 24. 5. 68–72. doi:10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-5-68-73.
28. Zheng F., Zhu B., Liu Y., Wang R., Cui Y. Meta-analysis of the use of amniotic membrane to prevent recurrence of intrauterine adhesion after hysteroscopic adhesiolysis. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2018. 143. 2. 145-149. doi: 10.1002/ijgo.12635.
29. Chung J.P.W., Law T.S.M., Ng K., Ip P.N.P., Li T.C. Intrauterine adhesion in ultrasound-guided manual vacuum aspiration (USG-MVA) versus electric vacuum aspiration (EVA): a randomised controlled trial. BMC Pregnancy Childbirth. 2024. 14. 24 (1). 135. doi: 10.1186/s12884-024-06328-y.
30. Hanstede M.F., van Stralen K.J., Molkenboer J.F.M., Weersema S. Hormonal support in women with Asherman syndrome does not lead to better outcomes: A randomized trial. Reprod. Med. Biol. 2023. 29, 22 (1). 12526. doi:10.1002/rmb2.12526.
31. Глухов Е.Ю., Дикке Г.Б., Нефф Е.И., Глухова В.Е., Березина Д.А. Опыт применения комплексной терапии при лечении больных с синдромом Ашермана. Фарматека. 2021. 6. 64–70.
32. Dreisler E., Kjer J.J. Asherman's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. Int. J. Womens Health. 2019. 20. 11. P.191-198. doi: 10.2147/IJWH.S165474.
33. Мартынов С.А., Адамян Л.В., Аракелян А.С., Федорова Т.А., Быстрых О.А. Возможности применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в комплексном лечении больных с внутриматочными синехиями. Гинекология. 2021. 23 (3). 250–254. doi:10.26442/20795696.2021.3.200878.
34. Liu F., Hu S., Wang S., Cheng K. Cell and biomaterial-based approaches to uterus regeneration. Regen.

Biomater. 2019. 6. 3. 141–148. doi: 10.1093/rb/rbz021.

35. Киракосян Е.В., Люндуп А.В., Александров Л.С. и др. Перспективы применения клеточных технологий в лечении женского бесплодия. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020. 19 (4). 146–158. doi: 10.20953/1726-1678-2020-4-146-158.
36. 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.
37. Saribas G.S., Ozogul C., Tiryaki M., Pinarli F.A., Kilic S.H. Effects of uterus derived mesenchymal stem cells and their exosomes on asherman's syndrome. Acta Histochem. 2020. 122. 1. 151465. doi: 10.1016/j.acthis.2019.151465.
38. Полтавцева Р.А., Пульвер А.Ю., Пульвер Н.А., Свирцевская Е.В. Разработка биоткани на основе термочувствительного биогеля для терапии синдрома Ашермана. Материалы V нац. конгресса регенеративной медицины. Гены & Клетки. 2022. 17(3). 182.
39. Liu H., Xu Y., Yi N. Efficacy and Safety of Hyaluronic Acid Gel for the Prevention of Intrauterine Adhesion: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Gynecol. Obstet. Invest. 2018. Vol.83. 3. P. 227–233. doi: 10.1159/000486674.
40. Швецова А. М., Ершов К. И., Королев М. А., Мадонов П.Г. Результаты экспериментов по разработке высокоочищенной гиалуронат-эндо-β-N-ацетилгексозаминазы в качестве фармацевтической субстанции для лекарственного препарата. Бюллетень медицинской науки. 2023. 32. 4. 68–80. doi: 10.31684/25418475-2023-4-68.

References:

1. Lee W.L., Liu C.H., Cheng M., et al. Focus on the Primary Prevention of Intrauterine Adhesions: Current Concept and Vision. Int. J. Mol. Sci. 2021. 13. 22 (10). 5175.
2. Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Ismailzade S.Ya. Risk factors for the implementation of intrauterine adhesions in women of reproductive age. Medicinskij vestnik Yuga Rossii. 2022. 13 (2). 86-90. in Russian.
3. Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Ismailzade S.Ya., Soyunov M.A. Intrauterine synechiae: an old problem, a new look. Klinicheskij razbor v obshej medicine. 2023. 4 (9). 36-40. doi:10.47407/kr2023.4.9.00306. in Russian.
4. Arutyunova E.E., Buralkina N.A., Chuprynin V.D., et al. Pathogenetic justification and experience of using anti-adhesive gel in patients with intrauterine synechiae after surgical hysteroscopy. Meditsinskiy sovet. 2018.13. 160–64. in Russian.
5. 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.
6. Bepalova A. G., Popov A.A., Fedorov A.A., Tyurina S.S., Koval A.A. Intrauterine adhesion at reproductive age: an intergrated approach to solving the problem. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2021.21 (2). 62–7. in Russian.
7. Hirieva P.M. Optimization of management tactics for women of reproductive age with intrauterine synechiae [dissertation]. Moscow. National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov. 2018. in Russian.
8. Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Ismailzade S.Ya., et al. Intrauterine synechiae and chronic endometritis – is there a causal relationship? Ginekologiya. 24 (2). 144–49. in Russian.
9. Siferih M., Gebre T., Hunduma F., et al. Review of Asherman syndrome and its hysteroscopic treatment outcomes: experience in a low-resource setting. BMC Womens Health. 2024. 7. 24 (1). 99.
10. Shchukina N.A., Buyanova S.N., Babunashvili E.L., Kashchuk M.G. Intrauterine synechiae after myomectomy. Diagnosis, treatment, prevention. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2021. 21 (2). 26–32. in Russian.
11. Vancailie T., Chan K., Liu J., Deans R., Howard E. Asherman syndrome: Audit of a single-operator cohort of 423 cases. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2020. 60. 4. 574 –78.

12. Schukina N.A., Scherbatykh M.G., Babunashvili E.L., et al. Intrauterine synechiae after myomectomy. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2023. 6. 134–40. in Russian.
13. Makarenko T.A., Nikiforova D.E., Ul'yanova I.O. Intrauterine synechiae: features of surgical treatment and prevention of relapses. *Meditinskiy sovet*. 2018. 7. 146–51. in Russian.
14. Khirieva P.M., Kuznetsova M.V., Bystritsky A.A., et al. Investigation of the gene mRNA level in the endometrial tissue of reproductive-aged women with intrauterine synechiae. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2018. 2. 56–64. in Russian.
15. Fritsch H. Ein fall von volligen Schwund der Gebarmutterhohle nach Auskratzung. *Zentrabi. Gynaekol*. 1894. 18. 1337–1339.
16. Orazov M.R., Radzinskiy V.E., Mikhaleva L.M., et al. The effectiveness of the treatment of intrauterine synechiae in women of reproductive age. A clinical case. *Ginekologiya*. 2021. 23 (5): 435–40. in Russian.
17. Ayasa L.A., Abdallah J.O., Saifi M., Wafi A. A Case Report of Asherman's Syndrome With Abnormal Placenta Implantation (Intrauterine Adhesion). *Cureus*. 2023. 2. 15 (6). 9878.
18. Guziy E.A. Miscarriage of pregnancy, the causes of which were isthmio-cervical insufficiency and Asherman syndrome. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2018. 20 (8). 21–4. in Russian.
19. Tikhomirov A.L., Sarsania S.I., Tyskayev K.S., Yudina T.A. Prevention of recurrent endometrial pathology. *Meditinskiy sovet*. 2019. 7. 21–6. in Russian.
20. Bender R.A., Özcan C., Akar B. Comparison of the localization of intrauterine adhesions in pregnant and infertile women. *Turk. J. Obstet. Gynecol*. 2022. 23. 19 (3). 195–200.
21. Dzhibladze T.A., Svidinskaya E.A., Bortsvadze Sh.N., et al. Intrauterine synechiae and Asherman syndrome: an integrated approach to diagnosis and treatment. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2021. 20 (5). 43–50. in Russian.
22. Khan Z. Etiology, Risk Factors, and Management of Asherman Syndrome. *Obstet. Gynecol*. 2023. 1. 142 (3). 543–54.
23. Maksimova T.A., Cherkasova A.L., Dzhibladze T.A., et al. Minimally invasive interventions in the diagnosis and treatment of intrauterine pathology in women with infertility. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2018. 17. 27–32. in Russian.
24. Doroftei B., Dabuleanu A.M., Ilie O.D. Mini-Review of the New Therapeutic Possibilities in Asherman Syndrome-Where Are We after One Hundred and Twenty-Six Years? *Diagnostics (Basel)*. 2020. 17. 10 (9). 706.
25. Di Guardo F., Della Corte L., Vilos G., et al. Evaluation and treatment of infertile women with Asherman syndrome: an updated review focusing on the role of hysteroscopy. *Reprod. Biomed. Online*. 2020. 41 (1). 55–61.
26. Bortsvadze Sh. N., Svidinskaya E.A., Dzhibladze T.A., Zuev V. M., Khokhlova I. D. Ultrasound monitoring of hysteroscopic laser ablation in case of uterine adhesions. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2021. 21 (1). 69–73. in Russian.
27. Mudueva S.R., Zakharova P.V., Kurelov M.A., Kaitova Z.S. Methods of treatment of Asherman syndrome to restore reproductive function. *Medical & pharmaceutical journal «Pulse»*. 2022. 24 (5). 68–72. in Russian.
28. Zheng F., Zhu B., Liu Y., Wang R., Cui Y. Meta-analysis of the use of amniotic membrane to prevent recurrence of intrauterine adhesion after hysteroscopic adhesiolysis. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2018. 143 (2). 145–9.
29. Chung J.P.W., Law T.S.M., Ng K., Ip P.N.P., Li T.C. Intrauterine adhesion in ultrasound-guided manual vacuum aspiration (USG-MVA) versus electric vacuum aspiration (EVA): a randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024. 24 (1). 135.
30. Hanstede M.F., van Stralen K.J., Molkenboer J.F.M., Weersema S. Hormonal support in women with Asherman syndrome does not lead to better outcomes: A randomized trial. *Reprod. Med. Biol*. 2023. 29. 22 (1). 12526.
31. Glukhov E.Yu., Dikke G.B., Neff E.I., Glukhova V.E., Berezina D.A. The experience of using complex therapy in the treatment of patients with Asherman syndrome. *Farmateka*. 2021. 6. 64–70. in Russian.

32. Dreisler E., Kjer J.J. Asherman's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. *Int. J. Womens Health*. 2019. 20 (11). 191–8.
33. Martynov S.A., Adamyan L.V., Arakelyan A.S., Fedorova T.A., Bystry O.A. The possibilities of using platelet-enriched autoplasm in the complex treatment of patients with intrauterine synechiae. *Ginekologiya*. 2021. 23 (3). 250–4. in Russian.
34. Liu F., Hu S., Wang S., Cheng K. Cell and biomaterial-based approaches to uterus regeneration. *Regen. Biomater*. 6 (3). 141–8.
35. Kirakosyan E.V., Lyundup A.V., Aleksandrov L.S., et al. Prospects for the use of cellular technologies in the treatment of female infertility. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2020. 19 (4). 146–58. in Russian.
36. Sukhikh G.T., Chernukha G.E., Tabeeva G.I., Goryunov K.V., Silachev D.N. Modern possibilities of cell therapy of Ascherman syndrome. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2018. 5. 20–8. in Russian.
37. Saribas G.S., Ozogul C., Tiryaki M., Pinarli F.A., Kilic S.H. Effects of uterus derived mesenchymal stem cells and their exosomes on asherman's syndrome. *Acta Histochem*. 2020. 122 (1). 51465.
38. Poltavtseva R.A., Pul'ver A.Yu., Pul'ver N.A., Svershchevskaya E.V. Development of biotissue based on thermosensitive biogel for the treatment of Ascherman syndrome. *Materialy V natsional'nogo kongressa regenerativnoy meditsiny. Geny &*. 2022. 17 (3). 182. in Russian.
39. Liu H., Xu Y., Yi N. Efficacy and Safety of Hyaluronic Acid Gel for the Prevention of Intrauterine Adhesion: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Gynecol. Obstet. Invest*. 2018. 83 (3). 227–33.
40. Shvetsova A.M., Ershov K. I., Korolev M. A., Madonov P.G. The results of experiments on the development of highly purified hyaluronate-endo- β -N-acetylhexosaminidase as a pharmaceutical substance for a medicinal product. *Byulleten` medicinskoj nauki*. 2023. 32(4). 68–80. in Russian.