

©Коллектив авторов, 2023

В.Н. ЛОКШИН¹, Е. АСКАР^{1,2}, А.Н. РЫБИНА^{1,2}, А.Т. АБШЕКЕНОВА^{1,2}, Ш.К. КАРИБАЕВА^{1,2}, Р.К. ВАЛИЕВ¹**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БОВГИАЛУРОНИДАЗЫ АЗОКСИМЕРА
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА
У ЖЕНЩИН С ПОВТОРНЫМИ НЕУДАЧАМИ ИМПЛАНТАЦИИ**¹ТОО «Международный клинический центр репродуктологии PERSONA», Алматы, Казахстан²НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Казахстан**Цель:** Оценить эффективность применения бовгиалуронидазы азоксимера в комплексном лечении хронического эндометрита у женщин с повторными неудачами имплантации (RIF).**Материалы и методы:** Исследованы 84 женщины с хроническим эндометритом и RIF, которым проведено лечение методом ЭКО/ИКСИ в Международном клиническом центре репродуктологии PERSONA (Алматы, Казахстан) с января 2020 г. по январь 2022 г. и наблюдение в течение 9 месяцев после лечения. Выделены 2 группы по методу лечения: основная группа – антибактериальная терапия в сочетании с бовгиалуронидазы азоксимером; контрольная группа – только антибактериальная терапия.**Результаты:** Отрицательный результат на экспрессию CD138⁺ клеток в основной группе после лечения был значительно чаще, чем в группе контроля (0,88±1,27 против 6,48±7,40, p=0,00014). Частота наступления беременности в первом цикле после переноса единственного замороженного-оттаянного эмбриона в основной группе лечения была статистически значимо выше, по сравнению с контрольной группой (78% против 41,1%; p<0,001). Соответственно, частота живорождения также была выше в основной группе (62% против 32,3%; p=0,008).**Заключение:** Хронический эндометрит часто встречается у женщин с RIF. Результаты проведенного исследования показали высокую эффективность применения бовгиалуронидазы азоксимера в сочетании с антибактериальной терапией, значительное снижение экспрессии CD138⁺ клеток, увеличение частоты наступления беременности и живорождения у данной категории женщин.**Ключевые слова:** хронический эндометрит, CD138⁺, бовгиалуронидазы азоксимер, исходы ЭКО/ИКСИ, RIF.**Вклад авторов:** Абшекенова А.Т., Рыбина А.Н., Аскар Е. – концепция; Локшин В.Н., Рыбина А.Н., Аскар Е. – научный дизайн; Локшин В.Н., Абшекенова А.Т., Рыбина А.Н., Аскар Е., Каробаева Ш.К., Валиев Р.К. – интерпретация данных; Локшин В.Н., Абшекенова А.Т., Рыбина А.Н., Аскар Е., Каробаева Ш.К., Валиев Р.К. – создание научной статьи.**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Финансирование:** Данное исследование проводилось на безвозмездной основе.**Одобрение Этического комитета:** Этическое одобрение было получено от Локальной этической комиссии Международного клинического центра репродуктологии PERSONA в декабре 2019 г.**Согласие пациентов на публикацию:** Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.**Обмен исследовательскими данными:** Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Локшин В.Н., Аскар Е., Рыбина А.Н., Абшекенова А.Т., Каробаева Ш.К., Валиев Р.К. Опыт применения бовгиалуронидазы азоксимера в комплексном лечении хронического эндометрита у женщин с повторными неудачами имплантации. Акушерство и гинекология. 2023; 5: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.119>

©A group of authors, 2023

V.N. LOKSHIN¹, Y. ASKAR^{1,2}, A.N. RYBINA^{1,2}, A.T. ABSHEKENOVA^{1,2},
SH.K. KARIBAYEVA^{1,2}, R.K. VALIEV¹**EXPERIENCE WITH BOVHYALURONIDASE AZOXIMER USED
IN THE COMBINATION TREATMENT OF CHRONIC ENDOMETRITIS
IN WOMEN WITH REPEATED IMPLANTATION FAILURES**¹“PERSONA” International Clinical Center of Reproductology, Almaty, Kazakhstan²Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan**Objective:** To evaluate the efficiency of using bovyhialuronidase azoximer in the combination treatment of chronic endometritis in women with repeated implantation failures (RIFs).**Materials and methods:** Examinations were made in 84 women with chronic endometritis and RIFs who had been treated using in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) in the “PERSONA” International Clinical Center of Reproductology (Almaty, Kazakhstan) in January 2020 to January 2022 and followed up within 9 months after treatment. Two groups were identified by the treatment method: a study group that received*antibacterial therapy in combination with bovyhialuronidase azoximer; a control group used antibacterial therapy alone.***Results:** After treatment, a negative result to the expression of CD138⁺ cells was considerably frequent in the study group than in the control group (0.88±1.27 versus 6.48±7.40; p=0.00014). The pregnancy rate in the first cycle after transfer of a single frozen-thawed embryo was statistically higher in the study group than in the control group (78% versus 41.1%; p<0.001). Accordingly, the live birth rate was also higher in the study group than in the control group (62% versus 32.3%; p=0.008).**Conclusion:** Chronic endometritis frequently occurs in women with RIFs. The results of the conducted study showed the high efficiency of using bovyhialuronidase azoximer in combination with antibacterial therapy, a substantial reduction in the expression of CD138⁺ cells, and increases in the rate of pregnancy, and the live birth rates in this category of women.**Keywords:** chronic endometritis, CD138⁺, bovyhialuronidase azoximer, outcomes of IVF/ICSI, RIF.**Authors' contributions:** Abshekenova A.T., Rybina A.N., Askar E. – concept; Lokshin V.N., Rybina A.N., Askar E. – scientific design; Lokshin V.N., Abshekenova A.T., Rybina A.N., Askar E., Karibaeva Sh.K., Valiev R.K. – interpretation of the findings; Lokshin V.N., Abshekenova A.T., Rybina A.N., Askar E., Karibaeva Sh.K., Valiev R.K. – creation of the scientific article.**Conflicts of interest:** The authors declare that there are no conflicts of interest.**Funding:** This investigation has been conducted free of charge.**Ethical Approval:** The ethic approval has been obtained from the Local Ethics Committee, “PERSONA” International Clinical Center of Reproductology, in December 2019.**Patient Consent for Publication:** The patients have signed an informed consent form to the publication of their data.**Authors' Data Sharing Statement:** The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Lokshin V.N., Askar E., Rybina A.N., Abshekenova A.T., Karibaeva Sh.K., Valiev R.K. Experience with bovyhialuronidase azoximer used in the combination treatment of chronic endometritis in women with repeated implantation failures. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; 5: (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.119>

Хронический эндометрит (ХЭ) – воспалительное заболевание, характеризующееся наличием маркера плазматических клеток CD138⁺ в строме эндометрия [1–4]. ХЭ встречается в 9–44% случаев у женщин с бесплодием, ассоциированным с неудачами имплантации и повторными потерями беременности [2, 3, 5, 6]. ХЭ трудно диагностировать, поскольку это заболевание не проявляется типичными клиническими или ультразвуковыми симптомами. В последнее время диагностика и лечение ХЭ привлекают больше внимания репродуктологов из-за его потенциальной связи с различными подгруппами репродуктивных неудач [4]. Гистероскопия остается «золотым» стандартом в диагностике ХЭ, однако процедура оценки зависит от оператора, что может снизить достоверность положительных результатов [7]. На сегодняшний день Syndecan-1 (CD138), трансмембранный гепаринсульфатпротеогликан, который специфично экспрессируется в плазматических клетках, используется для диагностики ХЭ и имеет 99% чувствительности [1, 8]. Локальное воспаление эндометрия является основным признаком при этом заболевании, сопровождающимся присутствием плазматических клеток, наличием отека, диссоциированным созреванием эпителиальных клеток и фибробластов [9]. Эти изменения на уровне микро среды эндометрия могут повлиять на рецептивность эндометрия, которая играет главную роль в имплантации эмбриона. Прием антибиотиков пероральным путем является основным методом лечения ХЭ; однако, несмотря на стандартизированное лечение, не всегда можно добиться 100% эффекта и восстановить функцию эндометрия. Таким образом, наряду со сложной диагностикой и лечением ХЭ, а также связанным с ним бесплодием, данная патология требует передовых терапевтических подходов.

В нашем исследовании мы оценили эффективность применения бовгиалуронидазы азоксимера в комплексном лечении ХЭ и решения вопроса повторных неудач имплантации (RIF).

Материалы и методы

Обследованы 84 женщины с ХЭ и RIF, которым провели лечение методом ЭКО/ИКСИ в Международном клиническом центре репродуктологии PERSONA с января 2020 г. по январь 2022 г. и наблюдение в течение 9 месяцев после лечения. Этическое одобрение было получено от Локальной этической комиссии клиники в декабре 2019 г. Все женщины дали информированное согласие на анонимное использование своих данных для исследовательской цели.

Критерии включения: возраст женщины до 38 лет или использование донорских ооцитов; наличие ХЭ по данным иммуногистохимического окрашивания образцов эндометрия CD138⁺, показывающее наличие ≥5 плазматических клеток на 10 HPF (наличие более 5 клеток является клинически значимым по развитию имплантационных неудач, что подтверждало ХЭ в соответствии с последними опубликованными критериями [3]): нормальный кариотип; отрицательный тест на антифосфолипидные антитела и нормальная полость матки, оцененная с помощью гистероскопии; перенос единственного эмбриона высокого качества ≥4AB по Гарднеру [10].

Критерии исключения: возраст старше 38 лет и собственные ооциты; тяжелый мужской фактор; женщины без ХЭ, с наличием CD138 ≤5 клеток на 10 HPF; патологический кариотип; положительный тест на антифосфолипидные антитела; наличие патологии полости матки (эндометриоз, миомы,

синехии, полипы, опухоли) по данным гистероскопии; перенос более 1 эмбриона, качество эмбриона ниже 4AB по Гарднеру [10].

Всем включенным пациентам была сделана диагностическая офисная гистероскопия с биопсией и иммуногистохимическим исследованием CD 138⁺. Женщины были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 50 женщин, получивших антибактериальную терапию в сочетании с бовгиалуронидазой азоксимера; во 2-ю группу – 34 пациентки, получившие только курс антибиотикотерапии.

Офисная гистероскопия и иммуногистохимическое исследование

Всем пациентам гистероскопия (Karl Storz, Tuttlingen, Германия) и биопсия эндометрия проводились в секреторную фазу менструального цикла на 7-й день после пика уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) или на 6-й день приема прогестерона в циклах заместительной гормональной терапии. Образцы эндометрия фиксировали в формалине, затем готовили парафиновые срезы толщиной 5 мкм. Предметные стекла окрашивали с применением моноклональных антител CD138 (Thermo scientific-STP-120, Mass, USA) по стандартному протоколу. Наличие ХЭ оценивалась по количеству плазматических клеток CD138⁺ в строме эндометрия. Образцы биопсии для нашего исследования считались клинически значимым по развитию имплантационных неудач для ХЭ, если ≥ 5 плазматических клеток было идентифицировано на 10 HPF в соответствии с последними опубликованными критериями [3].

Лечение хронического эндометрита

В комплексное лечение ХЭ основной группы пациенток входил курс фторхинолонов (офлоксацин 400 мг, Zentiva, Чехия) в течение $10 \pm 4,5$ дня в дозе 800 мг/сут и курс бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаза, НПО «Петровакс Фарм»). После курса антибиотикотерапии был назначен препарат бовгиалуронидаза азоксимер в дозе 3000 МЕ в 2 мл 2% раствора лидокаина внутримышечно, с интервалом 3 дня, всего 10 инъекций. Лечение было рассчитано на 2 цикла. В контрольной группе женщины получали только курс антибиотикотерапии.

Повторная биопсия эндометрия и иммуногистохимическое исследование

Всем пациентам после лечения повторно проводили биопсию эндометрия также в секреторную фазу менструального цикла на 7-й день после пика ЛГ или на 6-й день приема прогестерона в искусственном цикле с помощью катетера для биопсии Pipelle de Cornier. Мы связались с женщинами по телефону и спросили об итогах их первого цикла вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в течение 9 месяцев после лечения.

Характеристика программы ВРТ

Стимуляцию яичников проводили с использованием длинного протокола с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), короткого протокола с агонистами ГнРГ или протокола с антагонистами

ми ГнРГ [11]. Начальная доза ФСГ выбиралась в соответствии с возрастом пациентки и овариальным резервом, прогнозируемым по уровню антимюллерового гормона (АМГ) и количеству базальных фолликулов. Для индукции окончательного созревания ооцита использовали хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) в дозе 10 000 МЕ (Chorapur 5000 IU, Ferring Pharmaceuticals, Германия) при достижении фолликулом диаметра более 18–21 мм по данным трансвагинального ультразвукового исследования. Забор яйцеклеток проводили через 36 ч после введения ХГЧ. Используемые протоколы были основаны на предпочтениях врача. Все эмбрионы были криоконсервированы.

Эмбрион высокого морфологического качества $\geq 4AB$ по строгим критериям Гарднера был перенесен на 6-е сутки введения прогестерона (Утрожестан вагинальные капсулы 200 мг, OLIC Limited, Таиланд) в искусственном цикле или на 7-е сутки после пика ЛГ в естественном цикле. Лютеиновая фаза поддерживалась вагинальным прогестероном.

Статистический анализ

Данные, полученные при исследовании, были подвергнуты статистической обработке методом вариационной статистики с использованием бесплатной версии программы Jamovi. Среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD) рассчитывались для количественных показателей, данные представлялись в виде $M \pm SD$. Двусторонний *t*-критерий Стьюдента использовался при сравнении средних значений. Абсолютными (*n*) и относительными (%) значениями описаны качественные переменные. Критерий χ^2 использовался для сравнения частот и качественных переменных. Критический уровень значимости (*p*) при проверке статистических гипотез принимался за 0,05.

Результаты и обсуждение

Всего в исследования были включены 84 женщины с ХЭ и RIF. Демографические и клинические характеристики были сравнены в группах (табл. 1). Возраст, индекс массы тела, длительность бесплодия, уровень АМГ, паритет и количество выкидышей, аборт, количество RIF, встречаемость воспалительных и не воспалительных заболеваний органов мало таза, а также воспалительных заболеваний любой локализации существенно не отличались между двумя группами. Частота первичного бесплодия была выше в основной группе – 22 (44%) против 11 (33,3%). Частота внематочной беременности была значительно выше в контрольной группе – 11 (33,3%) против 9 (18%) (табл. 1).

Уровень экспрессии CD138⁺ клеток до начала лечения в группах статистически не отличался ($13,12 \pm 12,49$ и $16,39 \pm 9,61$ соответственно, $P=0,091$). После проведенного лечения в группе с лонгидазой отрицательный результат на CD138⁺ после лечения был значительно выше, чем в группе контроля ($0,88 \pm 1,27$ против $6,48 \pm 7,40$, $p=0,00014$) (табл. 2).

Всем 84 женщинам в первом цикле после лечения перенесли единственный оттаянный эмбри-

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики

Показатель	1-я группа Лонгидаза ⁺ , n=50	2-я группа Лонгидаза ⁻ , n=34	p-value
Возраст, лет	37,16 \pm 5,48	37,63 \pm 5,35	0,34
Длительность бесплодия, лет	4,73 \pm 2,99	5,87 \pm 4,80	0,11
АМГ, нг/мл	2,038 \pm 1,87	1,88 \pm 2,01	0,16
Индекс массы тела, кг/м ²	23,47 \pm 3,93	23,57 \pm 3,69	0,45
Первичное бесплодие	22 (44%)	11 (33,3%)	0,248
Вторичное бесплодие	28 (56%)	23 (67,7%)	0,248
Повторные неудачи имплантации	3,875 \pm 0,835	3,625 \pm 0,744	0,35
Гиперпластические процессы эндометрия	7 (14%)	2 (5,8%)	0,238
Воспалительные заболевания половых органов	7 (14%)	4 (11,7%)	0,766
Невоспалительные заболевания половых органов	13 (26%)	8 (23,5%)	0,798
Воспалительные заболевания любой локализации	16 (32%)	29 (85,3%)	<0,001
Аборт	13 (26%)	8 (23,5%)	0,798
Внематочная беременность	9 (18%)	11 (32,3%)	0,130

Таблица 2. Экспрессия CD 138⁺ до и после лечения

Показатель	1-я группа Лонгидаза ⁺ , n=50	2-я группа Лонгидаза ⁻ , n=34	p-value
CD 138 ⁺ до лечения	13,12 \pm 12,49	16,39 \pm 9,61	0,091
CD 138 ⁺ после лечения	0,88 \pm 1,27	6,48 \pm 7,40	0,00014

Таблица 3. Частота наступления беременности и рождаемости после первой попытки переноса в течение 9 месяцев после лечения

Показатель	1-я группа Лонгидаза ⁺ , n=50	2-я группа Лонгидаза ⁻ , n=34	p-value
Беременность после лечения	39 (78%)	14 (41,1%)	<0,001
Роды после лечения	31 (62%)	11 (32,3%)	0,008

он высокого морфологического качества $\geq 4AB$ по критериям Гарднера. Частота наступления клинической беременности на один перенос была значительно выше в группе 1 по сравнению с группой 2 (78% против 41,1%; $p<0,001$). Соответственно, частота живорождения была значительно выше в основной группе (62% против 32,3%; $p=0,008$) (табл. 3).

Во время исследования не было побочных реакций на лечение с лонгидазой и осложнений, связанных с гистероскопией, включая значительное кровотечение, инфекцию или абсорбцию жидкости. Среди 34 женщин в контрольной группе, чьи результаты анализов на ХЭ все еще были положительными в конце их участия, 13 женщинам был предложен курс лечения лонгидазой.

Поиски оптимального лечения ХЭ продолжаются до сих пор на различных уровнях. ХЭ характеризуется наличием плазматических клеток в строме эндометрия [1–3], а также зачастую фиброзированием стромы эндометрия. Ремоделирование соединительной ткани посредством бовгиалуронидазы азоксимера позволяет улучшить репаративные процессы, нормализовать кровообращение и рецепторный аппарат в полости матки.

Заключение

Повышение результативности программ ВРТ является сложной задачей, решение которой, с одной стороны, определяется качеством эмбриона, его имплантационным потенциалом, с другой, – рецептивностью эндометрия. При этом на качество эмбриона наше влияние ограничено. Напротив, возможность диагностики и лечения патологии эндометрия представляется более реальной. Добавление в схемы лечения ХЭ ферментативных препаратов, таких как бовгиалуронидаза азоксимер, ускоряет процесс нормализации эндометрия, что сокращает время достижения желанной беременности. Безусловно, хорошо спланированные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования с ослеплением позволят более точно определить вклад ферментативных препаратов в лечение патологии эндометрия.

Литература/References

1. Bayer-Garner I.B., Nickell J.A., Korourian S. Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis. Arch. Pathol. Lab. Med. 2004; 128(9): 1000-3. <https://dx.doi.org/10.5858/2004-128-1000-RSIAIT>.

2. Bouet P.E., El Hachem H., Monceau E., Gariépy G., Kadoch I.J., Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil. Steril.* 2016; 105(1): 106-10. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.025>.
3. Li Y., Xu S., Yu S., Huang C., Lin S., Chen W. et al. Diagnosis of chronic endometritis: How many CD138+ cells/HPF in endometrial stroma affect pregnancy outcome of infertile women? *Am. J. Reprod. Immunol.* 2021; 85(5): e13369. <https://dx.doi.org/10.1111/aji.13369>.
4. Chen Y.Q., Fang R.L., Luo Y.N., Luo C.Q. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort study. *BMC Womens Health.* 2016; 16(1): 60. <https://dx.doi.org/10.1186/s12905-016-0341-3>.
5. McQueen D.B., Bernardi L.A., Stephenson M.D. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil. Steril.* 2014; 101(4): 1026-30. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.031>.
6. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Pinto V., Marinaccio M., Indraccolo U. et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod. Sci.* 2014; 21(5): 640-7. <https://dx.doi.org/10.1177/1933719113508817>.
7. Cicinelli E., Vitagliano A., Kumar A., Lassar R.B., Bettocchi S., Haimovich S.; International Working Group for Standardization of Chronic Endometritis Diagnosis. Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability Evaluation through an international randomized-controlled observer study. *Fertil. Steril.* 2019; 112(1): 162-173.e2. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.03.004>.
8. Park H.J., Kim Y.S., Yoon T.K., Lee W.S. Chronic endometritis and infertility. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2016; 43(4): 185-92. <https://dx.doi.org/10.5653/ceerm.2016.43.4.185>.
9. Cicinelli E., Resta L., Nicoletti R., Zappimulso V., Tartagni M., Saliani N. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. *Hum. Reprod.* 2005; 20(5): 1386-9. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deh779>.
10. Gardner D.K., Lane M., Stevens J., Schlenker T., Schoolcraft W.B. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. *Fertil. Steril.* 2000; 73(6): 1155-8. [https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)00518-5](https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(00)00518-5).
11. Pacchiarotti A., Selman H., Valeri C., Napoletano S., Sbracia M., Antonin G. et al. Ovarian stimulation protocol in IVF: An Up-to-Date Review of the Literature. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2016; 17(4): 303-15. <https://dx.doi.org/10.2174/1389201017666160118103147>.

Поступила 10.05.2023

Принята в печать 16.05.2023

Received 10.05.2023

Accepted 16.05.2023

Сведения об авторах:

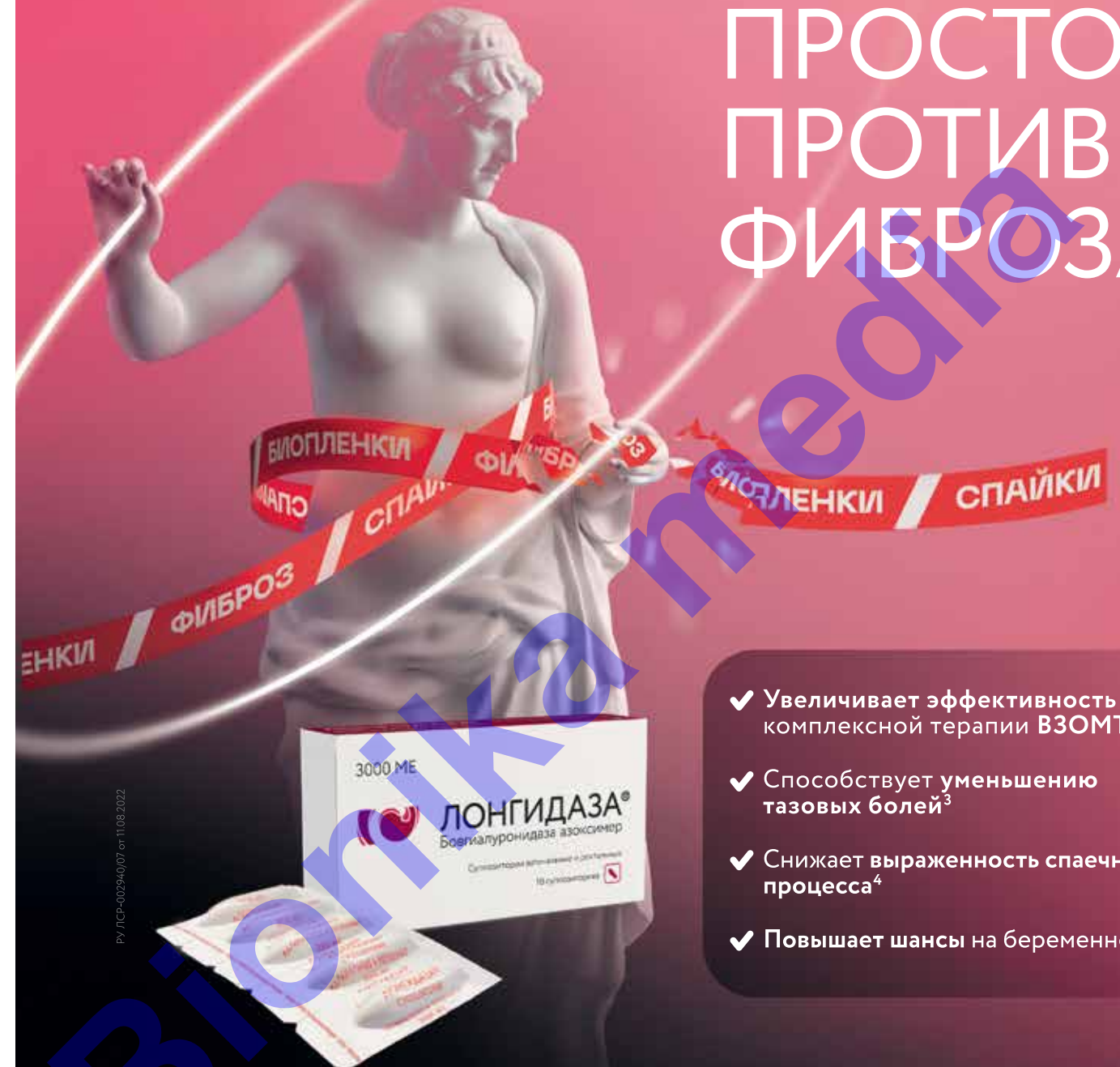
Локшин Вячеслав Натанович, академик НАН РК, профессор, главный репродуктолог МЗПК, президент Казахстанской Ассоциации Репродуктивной Медицины, Генеральный директор МКЦР PERSONA, +77017558209, v_lokshin@persona-ivf.kz, Утепова 32а, Алматы, Казахстан, <https://orcid.org/0000-0002-4792-5380>
 Аскар Енлик, акушер-гинеколог, Международный клинический центр репродуктологии PERSONA; докторант, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, +77075670670, yenglikaskar@yahoo.com, Утепова 32а, Алматы, Казахстан, <https://orcid.org/0000-0002-2538-3728>
 Рыбина Анастасия Николаевна, репродуктолог, акушер-гинеколог, Международный клинический центр репродуктологии PERSONA, докторант, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, +77772636715, oedema@mail.ru, Утепова 32а, Алматы, Казахстан, <https://orcid.org/0000-0002-9368-66837>
 Абишекенова Айгерим Темірхановна, репродуктолог, акушер-гинеколог, Международный клинический центр репродуктологии PERSONA; докторант, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, +77078305002, abshekenova@gmail.com, Утепова 32а, Алматы, Казахстан, <https://orcid.org/0000-0002-3138-6650>
 Карибаева Шолпан Кенесовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова; репродуктолог, акушер-гинеколог, директор по стратегическому развитию, Международный клинический центр репродуктологии PERSONA, +77017550675, sh.karibaeva@gmail.com, Утепова 32а, Алматы, Казахстан, <https://orcid.org/0000-0001-5691-8652>
 Валиев Равиль Камильевич, к.м.н., репродуктолог, акушер-гинеколог, Международный клинический центр репродуктологии PERSONA, +77772258189, rvaliev75@mail.ru, Утепова 32а, Алматы, Казахстан, <https://orcid.org/0000-0003-2526-42917>
 Автор, ответственный за переписку: Енлик Аскар, yenglik.askar@yahoo.com

Authors' information:

Vyacheslav N. Lokshin, Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Professor, Chief Reproductive Specialist of the Ministry of Reproductive Medicine, President of the Kazakhstan Association of Reproductive Medicine, General Director of the "PERSONA" International Clinical Center of Reproductology, +77017558209, v_lokshin@persona-ivf.kz, Utepova 32a, Almaty, Kazakhstan, <https://orcid.org/0000-0002-4792-5380>
 Yenglik Askar, Obstetrician-Gynecologist, "PERSONA" International Clinical Center of Reproductology; Doctoral Student, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, +77075670670, yenglik.askar@yahoo.com, Utepova 32a, Almaty, Kazakhstan, <https://orcid.org/0000-0002-2538-3728>
 Anastasia N. Rybina, Reproductive Specialist, Obstetrician-Gynecologist, "PERSONA" International Clinical Center of Reproductology, Doctoral Student, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, +77772636715, oedema@mail.ru, Utepova 32a, Almaty, Kazakhstan, <https://orcid.org/0000-0002-9368-66837>
 Aigerim T. Abshekenova, Reproductive Specialist, Obstetrician-Gynecologist, "PERSONA" International Clinical Center of Reproductology; Doctoral Student, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, +77078305002, abshekenova@gmail.com, Utepova 32a, Almaty, Kazakhstan, <https://orcid.org/0000-0002-3138-6650>
 Sholpan K. Karibaeva, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University; Reproductologist, Obstetrician-Gynecologist, Director of Strategic Development, "PERSONA" International Clinical Center of Reproductology, +77017550675, sh.karibaeva@gmail.com, Utepova 32a, Almaty, Kazakhstan, <https://orcid.org/0000-0001-5691-8652>
 Ravil K. Valiev, PhD, Reproductive Specialist, Obstetrician-Gynecologist, "PERSONA" International Clinical Center of Reproductology, +77772258189, rvaliev75@mail.ru, Utepova 32a, Almaty, Kazakhstan, <https://orcid.org/0000-0003-2526-42917>
 Corresponding author: Yenglik Askar, yenglik.askar@yahoo.com

Бовгиалуронидаза
азоксимер

ЛОНГИДАЗА®

ПРОСТО.
ПРОТИВ
ФИБРОЗА

- ✓ Увеличивает эффективность комплексной терапии ВЗОМТ^{1,2}
- ✓ Способствует уменьшению тазовых болей³
- ✓ Снижает выраженность спаечного процесса⁴
- ✓ Повышает шансы на беременность²

Информация предназначена для медицинских работников

1. Суханов А.А., Карахалис Л.Ю., Кукарская И.И., Баранов И.И. Многокомпонентная терапия больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза // Акушерство и гинекология №12 / 2018: 125-130
2. 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
3. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Духин А.О., Токтар Л.Р., Орехов Р.Е., Читанова Ю.С. Эффективность комплексной терапии тазовой боли, ассоциированной с аденомиозом // Трудный пациент, №4, Том 18, 2020: стр 34-40
4. Сулима А.Н., Давыдова А.А., Рыбалка А.Н., Беглиц Д.А., Баскаков П.Н. Особенности профилактики и лечения спаечного процесса у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза // Гинекология. 2018; 20 (1): 62-67

Петровакс

ООО «НПО Петровакс Фарм», 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, Сосновая ул., д. 1
телефон/факс: +7(495) 730-75-45/60; e-mail: info@petrovax.ru; www.petrovax.ruНА ПРАВАХ
РЕКЛАМЫ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ