

Оценка эффективности бовгиалуронидазы азоксимера в комбинированном лечении больных наружным генитальным эндометриозом на основании результатов многоцентрового проспективного неинтервенционного исследования (ISLAND)

М.И. Ярмолинская^{✉1,2}, В.Е. Радзинский³, М.Р. Оразов³, И.Н. Коротких⁴, О.Р. Зиганшин^{5,6}, Н.А. Еремина⁷, В.В. Хобец¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

⁶ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер», Челябинск, Россия;

⁷ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Нижний Новгород», Нижний Новгород, Россия

Аннотация

Обоснование. Эндометриоз – хроническое, прогрессирующее, рецидивирующее заболевание, клиническими проявлениями которого являются болевой синдром, а также нарушения менструальной и репродуктивной функции. Распространенность наружного генитального эндометриоза (НГЭ) имеет неуклонную тенденцию к увеличению и достигает 15% среди женщин репродуктивного возраста. Эндометриоз-ассоциированный болевой синдром может сохраняться, несмотря на хирургическое и медикаментозное лечение данного заболевания, что приводит к достоверному ухудшению качества жизни пациенток. Основными причинами возникновения боли при НГЭ являются локальный воспалительный, спазмичный, нейро- и ангиогенный процессы. В настоящее время одним из приоритетных направлений является поиск альтернативных методов патогенетически обоснованной терапии заболевания. Учитывая противовоспалительные, ферментативные, антиоксидантные свойства и противоспазмичный механизм действия, бовгиалуронидаза азоксимер, ферментное средство с гиалуронидазной активностью, является перспективным препаратом в составе комплексной терапии НГЭ.

Цель. Сравнить эффективность применения бовгиалуронидазы азоксимера в составе комплексной терапии больных НГЭ, включающей использование диеногеста 2 мг, по сравнению с монотерапией данным прогестагеном в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В исследование были включены 149 пациенток репродуктивного возраста после проведенного хирургического лечения по поводу НГЭ. В ходе исследования женщины были распределены по 2 группам: 1-я (n=94) получала комплексное лечение диеногестом 2 мг ежедневно в течение 6 мес в сочетании с суппозиториями, содержащими бовгиалуронидазу азоксимер (3000 МЕ), по 1 суппозиторию 1 раз в 3 дня 10 введений, а затем по 1 суппозиторию 1 раз в 7 дней №17 в течение 120 дней; вторая группа (n=55) получала монотерапию диеногестом – 2 мг ежедневно не менее 6 мес. В ходе исследования была проведена оценка интенсивности эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, выраженности маточного кровотечения и качества жизни через 30, 90, 150 и 180 дней относительно исходного значения.

Результаты. В обеих группах отмечалось статистически значимое снижение выраженности боли по визуально-аналоговой шкале боли, шкале Бибероглу и Бермана относительно исходного уровня, однако у пациенток, получавших комбинированную терапию НГЭ, была отмечена выраженная тенденция к статистически более значимому снижению интенсивности тазовой боли по визуально-аналоговой шкале через 30 дней от момента начала лечения, чем в группе монотерапии диеногестом 2 мг (p=0,051). При оценке качества жизни уже со 2-го визита у пациенток обеих групп отмечалось статистически значимое улучшение балла по всем оцениваемым параметрам шкалы качества жизни SF-36. На фоне комбинированной терапии отмечалось более значимое улучшение качества жизни больных НГЭ на основании таких показателей, как «Физическое функционирование», «Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием», «Интенсивность боли» (p<0,05).

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] **Ярмолинская Мария Игоревна** – проф. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. гинекологии и эндокринологии, рук. центра «Диагностика и лечение эндометриоза» ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6551-4147

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Коротких Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №1 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко», засл. врач РФ. E-mail: korotkikh_1950@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0954-9353

Зиганшин Олег Раисович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, глав. врач ГБУЗ ЧОККВД, засл. врач РФ. E-mail: sekret@chokkvd74.ru; ORCID: 0000-0002-5857-0319

[✉] **Maria I. Yarmolinskaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Prof. RAS, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6551-4147

Viktor E. Radzinsky – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, People's Friendship University of Russia. E-mail: radzinsky@mail.ru

Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Irina N. Korotkikh – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: korotkikh_1950@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0954-9353

Oleg R. Ziganshin – D. Sci. (Med.), Prof., South-Ural State Medical University, Chelyabinsk Regional Clinical Skin and Venereal Disease Dispensary. E-mail: sekret@chokkvd74.ru; ORCID: 0000-0002-5857-0319

Заключение. Комплексное применение бовгиалуронидазы азоксимера в сочетании с диеногестом 2 мг повышает общую эффективность терапии НГЭ и сопровождается более выраженным снижением интенсивности тазовой боли, значимым улучшением качества жизни пациенток и уменьшением воспалительных и спаечных процессов в малом тазу по сравнению с монотерапией диеногестом 2 мг.

Ключевые слова: бовгиалуронидаза азоксимер, диеногест, болевой синдром, качество жизни, эндометриоз

Для цитирования: Ярмолинская М.И., Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Коротких И.Н., Зиганшин О.Р., Еремина Н.А., Хобец В.В. Оценка эффективности бовгиалуронидазы азоксимера в комбинированном лечении больных наружным генитальным эндометриозом на основании результатов многоцентрового проспективного неинтервенционного исследования (ISLAND). Гинекология. 2021; 23 (5): 392–401. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201211

Evaluation of bovhyaluronidase azoxymer efficacy in combined treatment of patients with endometriosis based on the results of multicenter prospective non-interventional study (ISLAND)

Maria I. Yarmolinskaya^{✉1,2}, Viktor E. Radzinsky³, Mekan R. Orazov³, Irina N. Korotkikh⁴, Oleg R. Ziganshin^{5,6}, Natalia A. Eremina⁷, Vladislav V. Khobets¹

¹Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia;

²Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

⁴Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia;

⁵South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

⁶Chelyabinsk Regional Clinical Skin and Venereal Disease Dispensary, Chelyabinsk, Russia;

⁷Nizhny Novgorod Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine", Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

Background. Endometriosis is a chronic progressive recurrent disease associated with pelvis pain, menses disorders and infertility. The prevalence of endometriosis (EGE) tends to increase steadily and reaches 15% among women of reproductive age. Endometriosis-associated pain can persist despite surgical and drug treatment of this disease, resulting in a significant decrease in the quality of life of patients. The main causes of EGE-associated pain are local inflammatory, adhesive, neuro- and angiogenic processes. Currently, the search for alternative methods of pathogenesis-based therapy of the disease is one of the priority tasks. Given its anti-inflammatory, enzymatic, antioxidant effects and anti-adhesion mechanism of action, bovhyaluronidase azoxymer, an enzyme agent with hyaluronidase activity, is a promising drug in the complex therapy of EGE. **Aim.** To compare bovhyaluronidase azoxymer efficacy in complex therapy of patients with EGE using dienogest (2 mg) versus monotherapy with this progestogen in real clinical practice.

Materials and methods. 149 female patients of reproductive age were enrolled in the study after surgical treatment for EGE. The patients were divided into two groups: the first group (n=94) was treated with complex therapy by dienogest (2 mg) daily within 6 months in combination with suppositories containing bovhyaluronidase azoxymer (3000 IU): 1 suppository once within 3 days, 10 administrations; and then 1 suppository once in 7 days, 17 administrations, within 120 days; the second group (n=55) received monotherapy with dienogest (2 mg) daily up to 6 months. EGE-associated pelvic pain intensity, uterine bleeding severity and life quality were assessed during the study, after 30, 90, 150 and 180 days with regard to the basic values.

Results. There was a statistically significant reduction of pain intensity observed in both groups compared to the basic level, using visual analogue scale of pain (VAS), the Biberoglu and Berman scale, but there was a distinct trend towards a more significant decrease in pelvic pain score basing on VAS in patients received complex therapy versus monotherapy with dienogest 2 mg after 30 days of treatment ($p=0.051$). Life quality assessment of patients in both groups revealed statistically significant increase in scores for all values of the SF-36 life quality scale just after the second follow-up visit. More significant life quality improvement in patients was observed with complex therapy with regard to such descriptors of the SF-36 Questionnaire as "Physical functioning", "Role-physical functioning", "Pain intensity" ($p<0.05$).

Conclusion. Bovhyaluronidase azoxymer in combination with dienogest (2 mg) improves the overall therapy effectiveness for EGE and is associated with more significant reduction in pelvic pain intensity, inflammatory and adhesive processes in the pelvis, and significant life quality improvement compared to monotherapy with 2 mg dienogest.

Keywords: bovhyaluronidase azoxymer, dienogest, pain syndrome, quality of life, endometriosis

For citation: Yarmolinskaya MI, Radzinsky VE, Orazov MR, Korotkikh IN, Ziganshin OR, Eremina NA, Khobets VV. Evaluation of bovhyaluronidase azoxymer efficacy in combined treatment of patients with endometriosis based on the results of multicenter prospective non-interventional study (ISLAND). Gynecology. 2021; 23 (5): 392–401. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201211

Введение

Эндометриоз – хроническое, прогрессирующее, рецидивирующее заболевание, клиническими проявлениями которого являются тазовая боль, нарушения менструального цикла, бесплодие и невынашивание беременности. Распространенность заболевания достигает 15% среди женщин репродуктивного возраста, до 50% – среди пациенток с бесплодием, до 60% – среди женщин, страдающих хронической тазовой болью (ХТБ), а также до 80% – среди подростков

с эндометриоз-ассоциированным болевым синдромом [1]. Ключевыми патогенетическими звеньями возникновения и прогрессирования эндометриоза являются локальная гиперпродукция эстрогенов, «прогестеронорезистентность», хроническая неэффективная воспалительная реакция, сниженный апоптоз, нейрогенез и неоангиогенез.

Одна из наиболее частых причин обращения больных эндометриозом за врачебной помощью – бесплодие. Основными факторами возникновения эндометриоз-ассоциированного

Еремина Наталья Александровна – канд. мед. наук, зам. глав. врача по медицинской части ЧУЗ «КБ "РЖД-Медицина" г. Нижний Новгород». E-mail: dkb-secret@mail.ru

Хобец Владислав Владимирович – аспирант ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». ORCID: 0000-0001-9305-0928

Natalia A. Eremina – Cand. Sci. (Med.), Nizhny Novgorod Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine". E-mail: dkb-secret@mail.ru

Vladislav V. Khobets – Graduate Student, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. ORCID: 0000-0001-9305-0928

бесплодия являются повышенное содержание цитокинов, факторов роста, ангиогенных факторов как в периферической крови, так и в перитонеальной жидкости, нарушения в регуляции половых стероидных гормонов, изменение рецептивности эндометрия, а также ряд генетических и эпигенетических изменений, ассоциированных с развитием эндометриоза, а также ряд генетических и эпигенетических изменений, ассоциированных с развитием эндометриоза [1, 2]. Частота бесплодия у женщин с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) повышается с увеличением распространенности заболевания и ассоциирована с возникновением спаечного процесса в полости малого таза, которое ведет к нарушению анатомического расположения внутренних тазовых органов и их функционирования. Кроме того, увеличение уровня провоспалительных интерлейкинов, хемокинов, матриксных металлопротеиназ, простагландинов в составе перитонеальной жидкости инициирует развитие хронического воспалительного процесса, приводящего как к нарушению репродуктивной функции, так и к формированию ХТБ за счет непосредственной активации периферических ноцицепторов [3].

Эндометриоз-ассоциированный болевой синдром наиболее часто характеризуется возникновением ХТБ, боли в спине, дисменореи, диспареунии, дисхезии и дизурии, что негативно сказывается на повседневной жизни женщины. Основными механизмами, приводящим к возникновению ХТБ при НГЭ, являются циклическая десквамация и отторжение эпителия в эндометриозных гетеротопиях с последующими кровоизлиянием и воспалением, происходящим как непосредственно в очагах эндометриоза, так и в полости малого таза, что в свою очередь сопровождается активацией ноцицептивных путей, а также образованием спаек. Тем не менее известно, что связь между степенью выраженности болевого синдрома и степенью распространенности НГЭ отсутствует [4]. Формирование спаек при эндометриозе может происходить *de novo* в результате местной воспалительной реакции, что приводит к образованию большого количества жидкости, богатой фибрином, а также после их хирургического иссечения [5, 6]. Спаечный процесс в полости малого таза сопровождается смещением и фиксацией органов в нефизиологическом положении; нарушаются их гемодинамика и функции, что способствует возникновению ХТБ [7]. Однако известно, что, несмотря на проводимое хирургическое лечение, в 20–28% случаев болевой синдром может сохраняться и достоверно ухудшать качество жизни [8]. Отмечено, что низкое качество жизни, связанное с развитием различных психоэмоциональных расстройств индивида, может сопровождаться снижением болевого порога, тем самым приводя к усилению чувства боли [9]. В ряде случаев интенсивность, выраженность болевого синдрома и его значимость для пациентки могут быть недооценены, поэтому необходимо проводить комплексную оценку интенсивности болевого синдрома, а также качества жизни с целью определения тяжести течения заболевания, его влияния на повседневную жизнь женщины и своевременного назначения терапии.

Таким образом, болевой синдром, ассоциированный с НГЭ, имеет свои специфические патогенетические механизмы развития и является также недостаточно изученным на сегодняшний момент, в связи с чем необходимо разрабатывать альтернативные схемы эффективной патогенетически обоснованной терапии.

Качество жизни – это междисциплинарное понятие, которое было определено Всемирной организацией здравоохранения как восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которых они живут, в соответствии с целями, ожиданиями, нормами и заботами. Несомненно, женщины с эндометриоз-ассоциированным болевым синдромом имеют более низкое качество жизни по сравнению с группой женщин с бессимптомным течением НГЭ [10]. Медикаментозная терапия и хирургическое лечение, направленные на уменьшение эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома, приводят к улучшению качества жизни женщин с данным заболеванием [11].

Препаратами, назначаемыми для лечения эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома, согласно клиническим рекомендациям «Эндометриоз» 2020 г., являются нестероидные противовоспалительные препараты, нейромодуляторы, гормональные препараты: прогестагены, комбинированные оральные контрацептивы, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), левоноргестрелсодержащая внутриматочная спираль, даназол [12].

В настоящее время первой линией медикаментозной терапии больных НГЭ являются прогестагены [12]. Известно, что диенгест 2 мг обладает способностью снижать выраженность воспалительной реакции, активность матриксных металлопротеиназ, ароматазную активность, повышать апоптоз в эндометриозных очагах, тем самым уменьшая выраженность хронической боли и дисменореи [13]. У больных НГЭ через 6 мес от начала терапии диенгестом 2 мг отмечалось снижение выраженности дисменореи в 4,4 раза, тазовой боли – в 2,5 раза [13].

Перспективным направлением для повышения эффективности лечения генитального эндометриоза является включение в состав комбинированной терапии бовгиалуронидазы азоксимера. На основании результатов исследования было установлено, что у больных НГЭ сочетанное применение бовгиалуронидазы азоксимера с аГнРГ сопровождалось более выраженным уменьшением интенсивности болевого синдрома и более высокой частотой наступления беременности по сравнению с монотерапией аГнРГ [5].

Свечи вагинальные и ректальные бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаза®) содержат фермент гиалуронидазу, конъюгированную с высокомолекулярным носителем (активированным производным N-оксида полиэтиленпиперазина). Конъюгация повышает устойчивость фермента к действию температуры и ингибиторов, увеличивает его активность и приводит к пролонгированию действия. Бовгиалуронидазы азоксимера (в отличие от нативного фермента – гиалуронидазы) способен связывать освобождающиеся при гидролизе гликозаминогликанов ионы железа – активаторы свободнорадикальных реакций, ингибиторы гиалуронидазы и стимуляторы синтеза коллагена – и тем самым может подавлять обратную реакцию, направленную на синтез компонентов соединительной ткани. Плейотропные свойства бовгиалуронидазы азоксимера (ферментативные, антиоксидантные, противовоспалительные) реализуются в выраженном противоспаечном действии [6]. Бовгиалуронидаза азоксимера имеет зарегистрированные показания для лечения различных заболеваний, в том числе спаечного процесса в малом тазу при хронических воспалительных заболеваниях внутренних половых органов и трубно-перитонеального бесплодия*.

В ряде клинических исследований у пациенток с различной степенью распространенности НГЭ и выраженностью спаечной болезни органов малого таза продемонстрирована

*Лонгидаза®, суппозитории вагинальные и ректальные 3000 МЕ (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия). Регистрационное удостоверение ЛСР-002940/07 от 01.10.2007 (дата переоформления 07.03.2018). Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cce0ed03-03ac-4644-a5de-9f50a5768dcf&t=

высокая эффективность применения ферментного средства с гиалуронидазной активностью в составе комбинированной терапии [6, 7]. На основании результатов проведенного иммунологического обследования в динамике было определено, что на фоне сочетанной терапии НГЭ (бовгиалуронидазы азоксимера с аГнРГ) в периферической крови снижался уровень провоспалительного цитокина интерлейкина-8 и хемокинов, участвующих в процессах фиброза – MIG, MCP-1, RANTES; также было отмечено повышение уровня IP-10 (антиангиогенного хемокина) по сравнению с его уровнем в группе женщин, получавших монотерапию аГнРГ [6]. Таким образом, применение ферментного препарата в составе комбинированной терапии эндометриоза сопровождается более эффективным по сравнению со стандартной схемой лечения (аГнРГ) уменьшением выраженности воспалительной реакции при эндометриозе, приводит к подавлению процессов неоангиогенеза и обладает протективным действием в отношении развития фиброзной ткани и спаечного процесса [6].

Следовательно, препараты с гиалуронидазной активностью могут быть использованы в клинической практике для консервативного лечения и профилактики спаечного процесса в малом тазу, вызванного воспалительными процессами [14]. Учитывая недостаточное количество публикаций, посвященных отдельным результатам эффективности применения антиаггезивных средств в отношении не только профилактики спаечной болезни, но и изменения выраженности болевого синдрома, необходимо проведение дальнейших исследований [15, 16].

Цель исследования – сравнить эффективность применения бовгиалуронидазы азоксимера в составе комплексной терапии больных НГЭ, включающей использование диеногеста 2 мг, по сравнению с монотерапией данным прогестагеном в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

Проведено многоцентровое неинтервенционное исследование оценки эффективности свечей, содержащих бовгиалуронидазу азоксимер, в составе комбинированной терапии НГЭ в условиях реальной клинической практики. Диагноз у всех больных был установлен интраоперационно и подтвержден результатами морфологического исследования. Ультразвуковое исследование органов малого таза в динамике (в качестве первичной инструментальной диагностики) выполнялось только пациенткам, у которых при проведении бимануального влагалищного исследования было отмечено увеличение придатков матки. Никаких дополнительных процедур, за исключением оценочных (неинвазивных) с использованием дневника пациентки и специальных шкал и опросников, в рамках исследования не проводилось. Исследование было одобрено локальными этическими комитетами исследовательских центров: ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», ФГАОУ ВО РУДН, ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко», ГБУЗ ЧОККВД, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Нижний Новгород».

В исследование были включены 149 пациенток репродуктивного возраста от 18 до 45 лет. Информированное добровольное согласие было получено от каждой пациентки до включения в исследование. В ходе него в зависимости от назначенной схемы терапии больные НГЭ были распределены на 2 группы. Первая группа пациенток (n=94) проходила комплексное лечение диеногестом 2 мг ежедневно не менее 6 мес per os в сочетании с суппозиториями, содержащими бовгиалуронидазу азоксимер (3000 ME), по 1 суппозиторию 1 раз в 3 дня 10 введений, а затем по 1 суппозиторию 1 раз

в 7 дней №17 в течение 120 дней. Вторая группа пациенток (n=55) получала диеногест 2 мг per os ежедневно не менее 6 мес. В ходе исследования проведена оценка выраженности эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, объема маточного кровотечения и качества жизни через 30, 90, 150 и 180 дней (на визитах 2, 4, 6, 7) относительно исходного значения (на визите 1) у пациенток обеих групп. Оценка выраженности болевого синдрома у больных НГЭ проводилась с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), шкалы Бибероглу и Бермана. Оценка интенсивности маточного кровотечения определялась на основании шкалы Мэнсфилда-Водэ-Йоргенсена. Оценку качества жизни проводили согласно опроснику SF-36. Критериями исключения были: период до менархе или после менопаузы, аденомиоз, аменорея, планируемое хирургическое лечение во время проведения исследования, гормональная терапия эндометриоза или применение ингибиторов ароматазы в течение 16 нед до визита 1, ежедневное использование обезболивающих препаратов в течение 7 последовательных дней и более в связи с любыми другими причинами, кроме эндометриоза, участие в клинических исследованиях медицинских препаратов менее чем за 30 дней до первого визита.

Оценка состояния общесоматического здоровья проводилась на протяжении всего исследования. Сбор жалоб и нежелательных явлений проводился на всех визитах и вне временной привязки к ним с помощью дневников наблюдения, которые выдавались пациенткам на первом визите. О серьезных нежелательных явлениях пациентки сообщали по времени их возникновения, эти явления регистрировались врачами-наблюдателями.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных статистических программ R (R Core Team, 2019). Для переменных, представленных в виде качественных и порядковых показателей, были рассчитаны абсолютные (n) и относительные (%) частоты для каждой категории, а также 95% доверительный интервал (ДИ). В начале статистического анализа была выполнена проверка однородности групп по основным исходным показателям. Для количественных показателей выполняли сравнение групп при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок или критерия Манна-Уитни в зависимости от результатов проверки нормальности распределения данных в группах посредством критерия Шапиро-Уилка. Для категориальных показателей сравнение групп проводилось при помощи критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2). В случае если в любой из ячеек таблицы сопряженности ожидаемые частоты оказывались меньше 5, для сравнения применяли точный критерий Фишера. При применении критерия Пирсона в случае дихотомических (бинарных) переменных использовалась поправка Йетса (поправка на непрерывность). Результаты считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациенток в 1 и 2-й группах был сопоставим и составил $34,94 \pm 5,26$ и $36,27 \pm 6,20$ года соответственно. Антропометрические данные также были сопоставимы в обеих группах (табл. 1). Все пациентки принадлежали к европеоидной расе.

У пациенток из группы, получавшей комбинированную терапию с включением бовгиалуронидазы азоксимера, медиана снижения выраженности тазовой боли по ВАШ через 30 дней от начала лечения составила $-4,00$ ($-6,25$ – $-2,00$), в группе монотерапии диеногестом 2 мг – $-3,00$ ($-4,75$ – $-2,00$). Межгрупповое различие имело выраженную тенденцию к статистической значимости ($p=0,051$) в пользу комбинированного

Таблица 1. Демографические и антропометрические характеристики пациенток
Table 1. Demographic and anthropometric characteristics of patients

Группа	Параметр	Возраст, лет	Масса тела, кг	Рост, см	Индекс массы тела, кг/м ²
Диеногест + бовгиалуронидаза азоксимер	n	94	94	94	94
	M	34,94	63,24	166,19	22,87
	CO	5,26	11,93	5,26	4,09
	95% ДИ	33,86–36,01	60,80–65,68	165,12–167,27	22,03–23,71
	мин. – макс.	23,00–46,00	43,00–109,00	153,00–183,00	15,90–40,00
	Me	35,00	61,50	167,00	22,30
	Q1–Q3	32,00–39,00	54,70–69,00	164,00–169,00	20,22–24,40
Диеногест	n	55	55	55	55
	M	36,27	63,07	166,00	22,91
	CO	6,20	9,32	5,71	3,38
	95% ДИ	34,60–37,95	60,55–65,58	164,46–167,54	21,99–23,82
	мин. – макс.	21,00–50,00	45,00–87,00	152,00–180,00	16,30–32,50
	Me	36,00	62,30	167,00	22,10
	Q1–Q3	32,00–40,50	57,00–69,00	163,50–169,00	20,65–25,55
p (между группами)		0,164	0,694	0,978	0,641

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–4: M – среднее арифметическое, CO – стандартное отклонение, Me – медиана, Q1–Q3 – межквартильный диапазон.

Таблица 2. Изменение выраженности тазовой боли по ВАШ через 30 дней
Table 2. Changes in the severity of pelvic pain using Visual Analogue Scale (VAS) after 30 days

Визит	Параметр	Диеногест + бовгиалуронидаза азоксимер	Диеногест	Сравнение	Разница	95% ДИ
Визит 2 – визит 1	n	92	54	0,051	-3,047	-5,300 – -0,794
	M	-6,88	-3,83			
	CO	9,31	4,38			
	95% ДИ	-8,81–-4,95	-5,03–-2,64			
	мин. – макс.	-45,00–1,00	-30,00–0,00			
	Me	-4,00	-3,00			
	Q1–Q3	-6,25–-2,00	-4,75–-2,00			

Таблица 3. Показатели выраженности тазовой боли по ВАШ
Table 3. Indicators of the pelvic pain severity based on the VAS

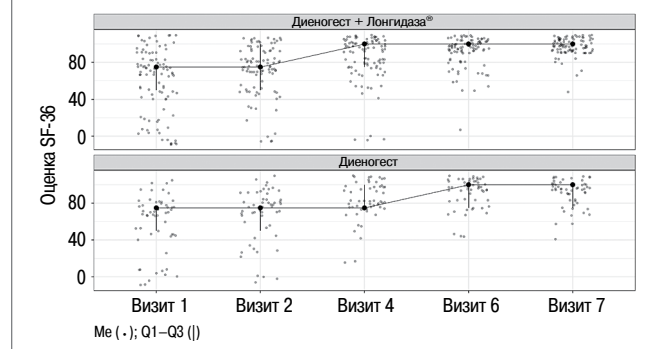
Группа	Параметр	Визит 1	Визит 2	Визит 4	Визит 6	Визит 7
Диеногест + бовгиалуронидаза азоксимер	n	94	94	94	94	93
	M	45,77	39,03	27,43	23,40	21,02
	CO	9,99	10,40	15,40	15,76	15,39
	95% ДИ	43,72–47,81	36,90–41,16	24,27–30,58	20,18–26,63	17,85–24,19
	мин. – макс.	33,00–76,00	10,00–68,00	0,00–60,00	0,00–53,00	0,00–53,00
	Me	42,50	37,00	28,50	24,00	22,00
	Q1–Q3	38,00–52,00	33,00–46,50	20,00–34,00	10,00–30,00	10,00–27,00
	p (с начальным уровнем)		<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Диеногест	n	55	54	54	54	54
	M	42,82	39,15	28,94	21,13	18,54
	CO	10,60	9,31	11,32	13,55	13,27
	95% ДИ	39,95–45,68	36,61–41,69	25,85–32,04	17,43–24,83	14,92–22,16
	мин. – макс.	32,00–70,00	25,00–67,00	6,00–58,00	0,00–51,00	0,00–45,00
	Me	38,00	36,00	30,00	26,50	25,00
	Q1–Q3	35,50–45,00	33,25–40,75	25,00–33,00	7,00–29,00	0,00–27,00
	p (с начальным уровнем)		<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
p (между группами)		0,015*	0,902	0,357	0,906	0,795

*Статистически значимое различие.

Таблица 4. Показатели выраженности тазовой боли по шкале Бибероглу и Бермана**Table 4. Indicators of the pelvic pain severity based on the Biberoglu and Berman scale**

Группа	Параметр	Визит 1	Визит 2	Визит 4	Визит 6	Визит 7
Диеногест + бовгиалуронидаза азоксимер	n	93	93	94	94	93
	M	7,33	5,38	3,62	2,54	1,95
	CO	2,52	2,82	2,54	2,48	2,33
	95% ДИ	6,82–7,85	4,80–5,96	3,10–4,14	2,03–3,05	1,47–2,43
	мин. – макс.	2,00–15,00	1,00–15,00	0,00–11,00	0,00–10,00	0,00–10,00
	Me	7,00	5,00	3,00	2,00	1,00
	Q1–Q3	6,00–9,00	4,00–7,00	2,00–4,00	1,00–3,00	1,00–2,00
<i>p</i> (с начальным уровнем)			<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Диеногест	n	55	54	54	54	54
	M	6,76	5,26	3,50	2,30	1,61
	CO	3,02	2,93	1,95	1,04	0,92
	95% ДИ	5,95–7,58	4,46–6,06	2,97–4,03	2,01–2,58	1,36–1,86
	мин. – макс.	2,00–15,00	1,00–15,00	1,00–11,00	0,00–5,00	0,00–3,00
	Me	6,00	4,50	3,00	2,00	1,50
	Q1–Q3	5,00–8,50	3,00–7,00	2,25–4,00	1,25–3,00	1,00–2,00
<i>p</i> (с начальным уровнем)			<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
<i>p</i> (между группами)		0,096	0,826	0,526	0,144	0,263

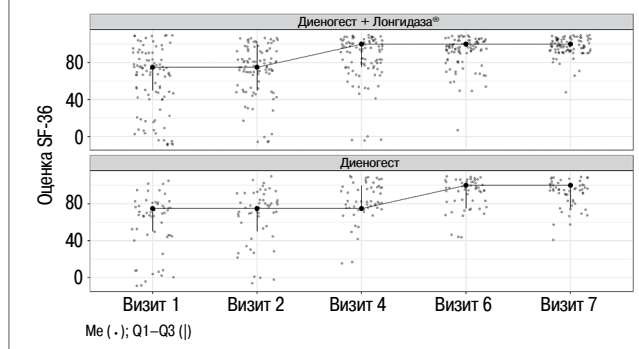
*Статистически значимое различие.

Рис. 1. Динамика показателя «Физическое функционирование» по опроснику SF-36.**Fig. 1. Dynamics of indicator of "Physical functioning" according to the SF-36 Questionnaire**

лечения (табл. 2). Среднее снижение показателя интенсивности болевого синдрома также было намного более выраженным у пациенток, получавших сочетанную терапию диеногестом с бовгиалуронидазой азоксимером (-6,88 [9,31] против -3,83 [4,38]). Различий по результатам дисперсионного анализа в зависимости от центра, где проводилось исследование, подтверждено не было.

На визитах 2, 4, 6 и 7 в обеих группах отмечалось статистически значимое снижение выраженности боли по ВАШ относительно исходного уровня, при этом межгрупповые различия отсутствовали на протяжении всего лечения (табл. 3). Однако необходимо отметить, что исходно (на визите 1) выраженность боли по ВАШ у пациенток из группы, получавшей монотерапию диеногестом, была значимо ниже, чем в группе комбинированной терапии: медианы составили 38,00 (35,50–45,00) и 42,50 (38,00–52,00) соответственно.

На визитах 2, 4, 6 и 7 в обеих группах отмечалось статистически значимое снижение выраженности боли по шкале Бибероглу и Бермана относительно исходного уровня, при этом межгрупповые различия отсутствовали на протяжении всего лечения (табл. 4).

Рис. 2. Динамика показателя «Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» по опроснику SF-36.**Fig. 2. Dynamics of indicator "Physical role functioning" according to the SF-36 Questionnaire.**

При оценке качества жизни уже со второго визита у пациенток обеих групп отмечалось статистически значимое улучшение балла по всем оцениваемым параметрам шкалы качества жизни SF-36. Межгрупповые статистически значимые различия были выявлены нами на визитах 6 и 7. На визите 6 медиана балла по шкале «Физическое функционирование» в группе комбинированной терапии составила 95,00 (95,00–100,00), в группе монотерапии – 95,00 (95,00–95,00); $p=0,043$ (рис. 1). Кроме того, на визите 6 отметили статистически значимо лучший балл в группе комбинированной терапии по шкале «Интенсивность боли»: 90,00 (67,50–90,00) против 77,50 (67,50–90,00). Значимое межгрупповое различие по этому параметру сохранялось также на визите 7 и составило 90,00 (90,00–90,00) против 80,00 (77,50–90,00); $p=0,004$ (рис. 2). Помимо этого на визите 7 в группе, получавшей диеногест совместно с бовгиалуронидазой азоксимером, был отмечен значимо ($p=0,002$) лучший балл по шкале «Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» (рис. 3): 100,00 (100,00–100,00) против 100,00 (75,00–100,00).

Отмечено, что комбинированная терапия хорошо переносится пациентками, серьезных нежелательных явлений ни в одной группе зарегистрировано не было.

Межгруппового значимого различия по изменению объема маточного кровотечения или его длительности относительно исходного значения не было отмечено ни на одном из проанализированных визитов ($p > 0,05$).

В исследовании участвовали пациентки с НГЭ, у которых оперативные вмешательства по поводу заболевания выполнялись в срок от 10 лет до 2 нед до включения в исследование. С учетом того, что эндометриоз является хроническим, рецидивирующим заболеванием, у данных пациенток возможно наличие рецидива. При бимануальном влагалищном исследовании на визите 1 одностороннее увеличение размеров придатков матки было зарегистрировано у 9 (9,68%) пациенток из группы, получавшей комбинированную терапию, и у 12 (21,82%) больных из группы монотерапии диеногестом (межгрупповое различие $p = 0,072$). У данных пациенток при проведении ультразвукового исследования органов малого таза были диагностированы кисты яичников, не превышающие в диаметре 3–3,5 см, с характерными для эндометриом признаками. На фоне проводимой терапии в обеих группах частота выявления данных образований уменьшалась, и к концу исследования кисты яичников были определены у 6 (6,52%) пациенток, получавших комбинированную терапию, и у 10 (18,52%) пациенток из группы, получавшей диеногест 2 мг (межгрупповое различие $p = 0,049$). Следует отметить, что увеличения размеров кист в динамике не наблюдалось ни у одной больной.

На фоне комбинированной терапии также было отмечено уменьшение доли пациенток с уплотнением (эндометриодным инфильтратом) в ретроцервикальной области. Количество больных с такой находкой на визите 1 составляло 10 (10,75%), а на фоне сочетанной терапии с включением бовгиалуронидазы азоксимера к визитам 6 и 7 показатель снизился до 2 (2,15%) и 0 (0,00%) соответственно ($p = 0,008$ и $p = 0,002$ соответственно). В группе монотерапии диеногестом выявили только 1 пациентку (1,82%) с эндометриодным инфильтратом ретроцервикальной области на визите 1, к визиту 7 доля пациенток в этой группе с таким образованием оставалась на прежнем уровне (1,82%).

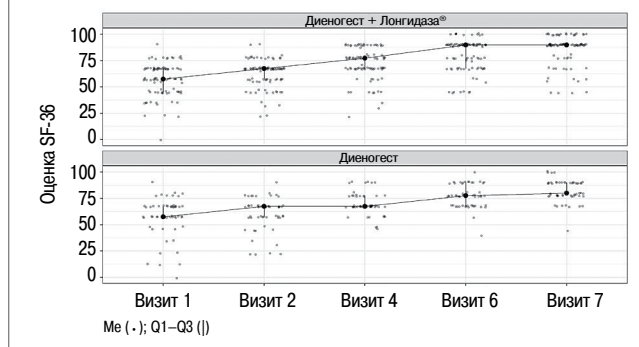
На фоне проводимого лечения было отмечено значимое снижение доли пациенток, у которых отмечалась болезненность при проведении вагинального исследования. На визите 1 доля пациенток с таким симптомом в группе комбинированной терапии составила 29 (31,18%), в группе монотерапии прогестагеном – 7 (12,73%, межгрупповое различие $p = 0,020$), на визите 2 – 23 (25,84%) и 5 (9,26%) соответственно (межгрупповое различие $p = 0,027$), на визите 4 – 6 (6,67%) и 3 (5,56%) соответственно (значимое снижение в обеих группах относительно исходного значения: $p < 0,001$ и $p = 0,046$, отсутствие межгруппового различия), на визитах 5 и 6 – значимое снижение в обеих группах при отсутствии межгруппового различия.

Обсуждение

НГЭ является заболеванием, сопровождающимся образованием спаечного процесса в полости малого таза. Так, согласно пересмотренной классификации Американского общества по репродуктивной медицине (rASRM), спаечная болезнь является одним из критериев определения степени распространенности НГЭ. При этом существует прямая корреляционная связь между тяжестью спаечной болезни полости малого таза и степенью распространенности НГЭ с образованием спаек в 100% случаев при 4-й степени распространенности НГЭ [17]. Рецидивирующий характер заболевания повышает риски повторных операций, что ассоциировано с образованием спаечного процесса и на-

Рис. 3. Динамика показателя «Интенсивность боли» по опроснику SF-36.

Fig. 3. Dynamics of indicator "Pain intensity" according to the SF-36 Questionnaire.



рушением расположения и функции органов [18]. Согласно мнению В. Krämer и соавт. (2021 г.), после хирургического вмешательства по поводу НГЭ формирование спаек наблюдается до 90% случаев, что, соответственно, обосновывает разработку мер, направленных на профилактику спаечного процесса [19]. Существует множество осложнений эндометриоз-ассоциированного спаечного процесса: бесплодие, диспареуния, ХТБ, кишечная непроходимость и констипация [20]. Учитывая связь между развитием НГЭ и спаечной болезнью, необходимо проводить комплексную терапию данных заболеваний [21].

Эндометриоз-ассоциированный болевой синдром, частота встречаемости которого достигает 80%, может проявляться дисменореей, диспареунией, дисхезией, дизурией, а также диффузной тазовой болью, не связанной с менструацией [22]. Несмотря на высокую эффективность хирургического лечения НГЭ, приводящего к устранению болевого синдрома, известно, что ХТБ может вновь возникать в течение года после удаления очагов эндометриоза [8]. В рутинной практике врача акушера-гинеколога оценка выраженности болевого синдрома у женщин выполняется с помощью ВАШ, причем степень выраженности боли определяет сама пациентка путем обозначения разделительной отметки на отрезке шкалы длиной 10 см. Для объективизации оценки болевого синдрома в нашем исследовании также использована шкала Бибероглу и Бермана, с помощью которой врач оценивает степень выраженности дисменореи, диспареунии, ХТБ, не связанной с менструацией, а также оценку болезненности и статической гипералгезии у пациентки при гинекологическом обследовании. С целью более детальной характеристики болевого синдрома и его влияния также необходимо проводить оценку качества жизни женщин с помощью опросника SF-36, который состоит из 8 шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье.

Спаечный процесс – наиболее частое осложнение после хирургического лечения, приводящее к возникновению ХТБ [23]. Следовательно, профилактика спаечного процесса является одним из важных направлений комбинированной терапии НГЭ. Так, рабочей группой Европейского общества по гинекологической эндоскопии были опубликованы рекомендации по применению антиадгезивных средств с целью профилактики спаечной болезни, ассоциированной с НГЭ [24]. В нашем исследовании у пациенток, получавших комбинированную терапию НГЭ, была отмечена выраженная

тенденция к статистически более значимому снижению интенсивности газовой боли по ВАШ через 30 дней от момента начала лечения, чем в группе монотерапии диеногестом 2 мг ($p=0,051$).

В настоящий момент известно, что наличие эндометриоз-ассоциированного спаечного процесса снижает качество жизни женщины, приводя к ментальным и социальным нарушениям в виде усталости, отсутствия заинтересованности в работе, негативного представления о себе, пессимизма, чувства собственной бесполезности [25]. В нашем исследовании пациентки имели положительную динамику по всем показателям оценочного с помощью опросника SF-36 качества жизни на фоне проводимого лечения: динамика наблюдалась как в группе, получавшей монотерапию диеногестом, так и в группе комбинированной терапии с включением препарата, содержащего в составе бовгиалуридазу азоксимер. На фоне комбинированной терапии отмечалось более значимое улучшение качества жизни больных НГЭ на основании таких показателей опросника SF-36, как «Физическое функционирование», «Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием», «Интенсивность боли», что может быть связано с дополнительным противовоспалительным и противовоспалительным эффектом бовгиалуридазы азоксимера.

Кроме того, на фоне комбинированного лечения отмечалось уменьшение доли пациенток как с эндометриозными инфильтратами в ретроцервикальной области, так и с эндометриозными кистами (при сравнении с группой монотерапии диеногестом), что может косвенно свидетельствовать о более высокой эффективности проводимой комбинированной терапии, поскольку изменение данных показателей отражает уменьшение выраженности воспалительной реакции, ассоциированной с эндометриозом, и сопутствующего воспалению спаечного процесса (в области органов малого таза).

Заключение

Таким образом, на основании результатов многоцентрового проспективного неинтервенционного исследования (ISLAND) установлено, что применение бовгиалуридазы азоксимера в сочетании с диеногестом 2 мг повышает общую эффективность терапии НГЭ и сопровождается более выраженным снижением интенсивности газовой боли, значимым улучшением качества жизни пациенток и уменьшением воспалительных и спаечных процессов в малом тазу по сравнению с монотерапией диеногестом 2 мг.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов. Сбор и обработка материала – М.И. Ярмолинская, В.Е. Радзинский, М.Р. Оразов, И.Н. Коротких, О.Р. Зиганшин, Н.А. Еремина, В.В. Хобец; написание текста – М.И. Ярмолинская, В.В. Хобец; редактирование – М.И. Ярмолинская.

Authors' contribution. Collection and processing of the material – M.I. Yarmolinskaya, V.E. Radzinsky, M.R. Orazov, I.N. Korotkikh, O.R. Ziganshin, N.A. Eremina, V.V. Khobets. Text – M.I. Yarmolinskaya, V.V. Khobets. Editing – M.I. Yarmolinskaya.

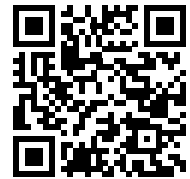
Литература/References

1. Медикаментозная терапия генитального эндометриоза: реалии и перспективы: руководство для врачей. Под ред. М.И. Ярмолинской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021 [Drug therapy for genital endometriosis: realities and prospects: a guide for doctors. Ed. M.I. Yarmolinskaya. Moscow: GEOTAR-Media, 2021 (in Russian)].
2. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. СПб.: Эко-Вектор, 2017 [Yarmolinskaya M.I., Ajlamazyan E.K. Genital endometriosis. Different facets of the problem. Saint Petersburg: Eko-Vektor, 2017 (in Russian)].
3. McKinnon BD, Bertschi D, Bersinger NA, et al. Inflammation and nerve fiber interaction in endometriotic pain. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;26(1):1-10.
4. Greene AD, Lang SA, Kendzierski JA, et al. Endometriosis: where are we and where are we going? *Reproduction.* 2016;152(3):R63-R78.
5. Somigliana E, Vigano P, Benaglia L, et al. Adhesion prevention in endometriosis: a neglected critical challenge. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19(4):415-21.
6. Ярмолинская М.И., Сельков С.А., Мануйлова Т.Ю., и др. Эффективность применения протеолитического препарата Лонгидаза в комбинированном лечении спаечного процесса у больных наружным генитальным эндометриозом. *Иммунология.* 2015;36(2):116-21 [Yarmolinskaya M.I., Selkov S.A., Manuilova T.Yu, et al. The efficacy of the proteolytic medication Longidaza in combined treatment of adhesions in patients with genital endometriosis. *Immunologiya.* 2015;36(2):116-21 (in Russian)].
7. Смирнова Л.Е., Умаханова М.М., Торчинов А.М. Эффективность применения Лонгидазы в комплексной терапии спаечной болезни органов малого таза при эндометриозе. *Фарматека.* 2012;4:48-51 [Smirnova LE, Umakhanova MM, Torchinov AM. Effektivnost' primeneniya Longidazy v kompleksnoy terapii spayechnoy bolezni organov malogo taza pri endometrioze. *Farmateka.* 2012;4:48-51 (in Russian)].
8. Maddern J, Grundy L, Castro J, et al. Pain in Endometriosis. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:590823.
9. Shrikhande A, Ullger C, Seko K, et al. A physiatrist's understanding and application of the current literature on chronic pelvic pain: a narrative review. *Pain Rep.* 2021;6(3):e949.
10. Facchin F, Giussy B, Saita E, et al. Impact of endometriosis on quality of life and mental health: pelvic pain makes the difference. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2015;36(4):135-41.
11. Koliba P, Kužel D, Fanta M. Endometrióza a kvalita života [Endometriosis and quality of life]. *Ceska Gynekol.* 2017;82(5):411-8.
12. Адамян Л.А., Андреева Е.И., Абсарова Ю.С., и др. Эндометриоз. Клинические рекомендации. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. 2020 [Adamyan LA, Andreyeva EI, Absatarova YuS, et al. Endometrioz. Klinicheskkiye rekomendatsii. Odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Minzdrava RF. 2020 (in Russian)].
13. Ярмолинская М.И., Флорова М.С. Возможности терапии диеногестом 2 мг у больных наружным генитальным эндометриозом. *Проблемы репродукции.* 2017;23(1):70-9 [Yarmolinskaya M.I., Florova M.S. The possibility of treatment with dienogest 2 mg in patients with genital endometriosis. *Problemy reprodukcii.* 2017;23(1):70-9 (in Russian)].
14. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., и др. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009 [Savel'eva GM, Sukhikh GT, Serov VN, et al. Gynecology: national leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2009 (in Russian)].
15. Ahmad G, Kim K, Thompson M, et al. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;3(3):CD000475.
16. Ahmad G, Thompson M, Kim K, et al. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;7(7):CD001298.
17. Hao M, Zhao WH, Wang YH, et al. Correlation between pelvic adhesions and pain symptoms of endometriosis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2009;44(5):333-6.
18. Wallwiener M, Brölmann H, Koninckx PR, et al. Adhesions after abdominal, pelvic and intra-uterine surgery and their prevention. *Gynecol Surg.* 2012;9(4):465-6.

19. Krämer B, Andress J, Neis F, et al. Adhesion prevention after endometriosis surgery – results of a randomized, controlled clinical trial with second-look laparoscopy. *Langenbecks Arch Surg.* 2021;406(6):2133-43.
20. Brüggmann D, Tchartchian G, Wallwiener M, et al. Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(44):769-75.
21. Lundorff P, Brölmann H, Koninckx PR, et al. Predicting formation of adhesions after gynaecological surgery: development of a risk score. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(4):931-8.
22. Malvezzi H, Marengo EB, Podgaec S, et al. Endometriosis: current challenges in modeling a multifactorial disease of unknown etiology. *J Transl Med.* 2020;18(1):311.
23. Torres-De La Roche LA, Campo R, Devassy R, et al. Adhesions and Anti-Adhesion Systems Highlights. *Facts Views Vis Obgyn.* 2019;11(2):137-49.
24. DeWilde RL, Bakkum EA, Brölmann H, et al. Consensus recommendations on adhesions (version 2014) for the ESGE Adhesions Research Working Group (European Society for Gynecological Endoscopy): an expert opinion. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(3):581-2.
25. Kumar A, Gupta V, Maurya A. Mental health and quality of life in chronic pelvic pain and endometriosis patients. *J Proj Psychol Ment Health.* 2010;17(2):153-7.

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2021



OMNIDOCTOR.RU