ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДУ «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМ. П.Л. ШУПИКА
ГО «АСОЦІАЦІЯ АКУШЕРІВ-ГІНЕКОЛОГІВ УКРАЇНИ»
ГО «АСОЦІАЦІЯ ГІНЕКОЛОГІВ-ЕНДОКРИНОЛОГІВ УКРАЇНИ»

ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТОК З ЕНДОМЕТРІОЗОМ

АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

2016

Склад
мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Татарчук Тетяна Феофанівна	завідувач відділення ендокринної гінекології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча гінекологія»;
Камінський В'ячеслав Володимирович	завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Акушерство і гінекологія»;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н., ст.н.с.;
Бойчук Алла Володимирівна	завідувач кафедри акушерства та гінекології навчально-наукового інституту післядипломної освіти Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», д.мед.н., професор;
Булавенко Ольга Василівна	завідувач кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, д.мед.н., професор;
БурлакаОлена Василівна	старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», к.мед.н.;
Вдовиченко Юрій Петрович	завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, перший проректор з лікувальної роботи Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор;
Венцківська Ірина Борисівна	професор кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н.;
Гладчук Ігор Зіновійович	професор кафедри акушерства та гінекології № 1 Одеського національного медичного університету, д.мед.н.;

Голяновський Олег Володимирович	завідувач кафедри акушерства та гінекології № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор;
Грищенко Ольга Валентинівна	завідувач кафедри перинатології, акушерства та гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти, академік технологічної академії наук України, д.мед.н., професор;
Демченко Ольга Борисівна	доцент кафедри перинатології, акушерства та гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти, к.мед.н.;
Дубініна Владлена Геннадіївна	завідувач кафедри онкології, з курсом променевої діагностики, терапії та радіаційної медицини Одеського національного медичного університету, д.мед.н., професор;
Дубоссарська Юліанна Олександрівна	завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», д.мед.н., професор;
Єфіменко Ольга Олексіївна	провідний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», к.мед.н.;
Жилка Надія Яківна	доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., ст.н.с.;
Захаренко Наталя Феофанівна	старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», д.мед.н.;
Калугіна Людмила Вадимівна	провідний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», д.мед.н.;
Корнацька Алла Григорівна	завідувач відділу відновлення репродуктивної функції жінок Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», д.мед.н., професор;
Косей Наталя Василівна	головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», к.мед.н.;

Маркін Леонід Борисович	завідувач кафедри акушерства і гінекології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, член-кореспондент НАМН України д.мед.н., професор;
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика-сімейна медицина»;
Педаченко Наталя Юріївна	доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н.;
Пирогова Віра Іванівна	завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д.мед.н., професор;
Потапов Валентин Олександрович	завідувач кафедри акушерства та гінекології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», д.мед.н., професор;
Рожковська Наталя Миколаївна	професор кафедри акушерства та гінекології №1 Одеського національного медичного університету, д.мед.н.;
Сіліна Тетяна Миколаївна	професор кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н.;
Шахова Олена Вікторівна	доцент кафедри акушерства та гінекології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, к.мед.н.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній Леонідович	начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.т.н.;
Мельник Євгенія Олександрівна	начальник відділу доказової медицини Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;

Мігель Олександр Володимирович	завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охороні здоров'я Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України».

Державний експертний центр МОЗ України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)

ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)

Рецензенти:

Венцківський Борис Михайлович	завідувач кафедри акушерства і гінекології №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор;
Паращук Юрій Степанович	завідувач кафедри акушерства і гінекології №2 Харківського національного медичного університету, академік Української академії наук, академік Академії наук вищої освіти України, д.мед.н., професор.

Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2019 рік

Зміст

Вступ
Сфера застосування настанов
Витлумачення градацій рекомендацій
1. Діагностика ендометріозу
1.1 Симптоми та ознаки ендометріозу
1.2 Клінічне обстеження для діагностики ендометріозу
1.3 Медичні технології для діагностики ендометріозу
1.3.1 Лапароскопія як метод діагностики ендометріозу
1.3.2 Трансвагінальне УЗД як метод діагностики ендометріозу
1.3.3 Трансвагінальне УЗД як метод діагностики ендометріозу яєчників
1.3.4 3D ехографія як метод діагностики ректовагінального ендометріозу
1.3.5 Магнітна резонансна томографія як метод діагностики перитонеального ендометріозу
1.3.6 Біомаркери в діагностиці ендометріозу
1.3.7 Іригоскопія, трансвагінальне УЗД, трансректальне УЗД та МРТ як засоби визначення ступеня глибокого ендометріозу

2. Лікування больового синдрому, пов'язаного з ендометріозом
2.1 Емпірична терапія больового синдрому
2.2 Гормональні препарати для лікування болю, пов'язаного з ендометріозом
2.2.1 Гормональні контрацептиви
2.2.2 Прогестагени та антипрогестагени
2.2.3 Агоністи ГнРГ
2.2.4 Інгібітори ароматази
2.3 Анальгетики для лікування болю, пов'язаного з ендометріозом
2.4 Хірургічні методи лікування болю, пов'язаного з ендометріозом
2.4.1 Хірургічні методи лікування болю, пов'язаного з ендометріозом
2.4.2 Абляція та резекція ендометріоїдних гетеротопій
2.4.3 Хірургічне руйнування нервових структур тазу
2.4.4 Хірургічні методи лікування болю, пов'язаного з ендометріозом яєчників
2.4.5 Хірургічні методи лікування болю, пов'язаного з глибоким ендометріозом
2.4.6 Застосування гістеректомії при болях, пов'язаних з ендометріозом
2.4.7 Попередження злукових утворень після хірургічного втручання з приводу ендометріозу
2.5 Передопераційна гормональна терапія для лікування болю, пов'язаного з ендометріозом
2.6 Післяопераційна гормональна терапія для лікування болю, пов'язаного з ендометріозом

2.6.1 Короткострокова післяопераційна гормональна терапія 50
2.6.2 Післяопераційна гормональна терапія для вторинної 51
профілактики ендометріозу
2.7 Лікування болю, пов'язаного з екстрагенітальним ендометріозом
2.8 Нефармакологічні методи лікування болю, пов'язаного з ендометріозом

3. Лікування безпліддя, пов'язаного з ендометріозом
3.1 Гормональні методи лікування безпліддя, пов'язаного з ендометріозом
3.2 Хірургічні методи лікування безпліддя, пов'язаного з ендометріозом
3.3 Застосування гормональних методів в поєднанні з хірургічними для лікування безпліддя, пов'язаного з ендометріозом
3.4 Нефармакологічні методи лікування безпліддя, пов'язаного зендометріозом

4. Медичні технології допоміжної репродукції
4.1 Медичні технології допоміжної репродукції у жінок з ендометріозом
4.1.1 Внутрішньоматкова інсемінація жінок з ендометріозом
4.1.2 Допоміжні репродуктивні технології у жінок з ендометріозом
4.2 Медикаментозна терапія на додаток до допоміжних репродуктивних технологій у жінок з ендометріозом
4.3 Хірургічні методи лікування на додаток до ДРТ у жінок ендометріозом
4.3.1 Хірургічне втручання до ДРТ у жінок з перитонеальним ендометріозом
4.3.2 Хірургічне втручання до ДРТ у жінок з ендометріомою яєчників
4.3.3 Хірургічне втручання до ДРТ у жінок з глибоким ендометріозом
5. Менопауза у жінок з ендометріозом
6. Безсимптомний ендометріоз
7. Профілактика ендометріозу
8. Ендометріоз і рак
Додаток 1: Скорочення
Додаток 2: Глосарій
Додаток 3: Група зі складання настанов
Додаток 4: Дослідницькі рекомендації
Додаток 5: Методологія
Додаток 6: Рецензенти проекту настанов
9. Список літератури, використаний в процесі адаптації клінічної настанови

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ. СИНТЕЗ ДАНИХ

Дана клінічна настанова є адаптованим для системи охорони здоров'я України синтезом клінічних настанов:

1. Management of women with endometriosis. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), 2013.

2. Endometriosis: Diagnosis and Management. Clinical Practice Guideline of the Clinical Practice Gynaecology Committee and reviewed and approved by the Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologists (SOGC) of Canada, 2010.

Дану адаптовану клінічну настанову пропонується розглядати як інформаційне джерело щодо вибору методу діагностичної та лікувальної тактики ведення пацієнток з ендометріозом. Вона не призначена для застосування в якості стандарту лікування. Стандарт лікування визначається на основі усіх клінічних даних, доступних для кожного окремого випадку відповідно вдосконалення наукових знань і технологій, а також розробки моделей лікування. Виконання рекомендацій настанови не є гарантією успішного результату лікування захворювання у кожному випадку, їх також не варто інтерпретувати як такі, що включають усі відповідні методи лікування або виключають інші можливі методи лікування для досягнення результатів. Остаточне рішення щодо вибору певних клінічних процедур та плану лікування повинне бути ухвалене відповідними працівниками охорони здоров'я з урахуванням клінічних даних, отриманих у конкретної пацієнтки, результатів діагностики і прийнятних методів лікування.

Розробка Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги за темою «Генітальний ендометріозом» є надзвичайно важливим завданням, яке виконується в рамках мультидисциплінарної програми надання медичної допомоги та здійснюється на основі доказів ефективності втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання, що викладені в даній адаптованій клінічній настанові

Management of women with endometriosis. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), 2013

ВСТУП

Клінічна потреба в настановах

Ендометріоз визначають як наявність за межами матки тканини, подібної до ендометрію, що спричиняє хронічну запальну реакцію (Kennedy et al, 2005). Незважаючи на те, що у одних жінок з ендометріозом відмічаються болі та/або безпліддя, в інших захворювання може проходити взагалі безсимптомно. Точні дані щодо поширеності захворювання невідомі, проте за оцінками ця патологія зустрічається у 2 - 10% жінок із загальної популяції та майже у 50% жінок, хворих на безпліддя (Eskenazi and Warner, 1997, Meuleman, et al., 2009).

Діагностика ендометріозу проводиться виходячи з анамнезу пацієнтки, наявних в неї симптомів та ознак. Діагноз підкріплюється результатами фізикального обстеження та огляду за допомогою візуалізаційних методів діагностики і остаточно підтверджується результатами гістологічного дослідження зразка ураженої вагінальної тканини, отриманого шляхом прямої біопсії, з рубця або тканини, відібраної під час лапароскопії. Саме візуальне розпізнавання ендометріозу при проведенні лапароскопії має обмежену значимість через високу кількість хибно позитивних висновків. З іншого боку, діагностика під час процедури лапароскопії залежить від здатності хірурга ідентифікувати перитонеальне захворювання в усіх його різноманітних проявах. Якщо хірургу, що проводить лапароскопію, невідомі всі різновиди цієї патології, ендометріоз може залишитись непоміченим і, відповідно, не лікуватись, оскільки ми розрізняємо тільки те, що нам відомо. Це особливо стосується випадків глибокого інфільтративного ендометріозу, що іноді може розташовуватись під перитонеальною поверхнею. Лапароскопія також дозволяє провести безпосереднє хірургічне лікування та визначити стадію захворювання, що можна виконати, приміром, за допомогою класифікаційної системи ASRM (класифікація ендометріозу Американської спілки з репродуктивної медицини в останній редакції: 1996, 1997). В цій класифікаційній системі бали нараховуються в залежності від локалізації захворювання і виділяють чотири стадії: мінімальна, легка, середня і тяжка. Однак ці стадії належним чином не відображають інтенсивність больового синдрому, що супроводжує ендометріоз, та безпліддя. Крім цього, згадана класифікаційна система має обмежену значимість для оцінки глибокого ендометріозу.

Через велике розмаїття клінічного досвіду лікування захворювання, лікарям часто важко остаточно діагностувати ендометріоз. Як результат, багато жінок отримують несвоєчасну або недостатню терапію (Kennedy, et al., 2005).

В нещодавно проведеному дослідженні «EndoCost» Всесвітнього дослідницького фонду ендометріозу (WERF) були виявлені значні витрати, пов’язані з лікуванням жінок з ендометріозом в спеціалізованих клініках, що досягли рівня економічного тягаря, щонайменше аналогічного тягареві, характерному для лікування інших хронічних захворювань, таких як цукровий діабет. За оцінками, загальний розмір витрат, пов’язаних з симптомами ендометріозу в Європі, становить від 0,8

мільйонів до 12,5 мільярдів Євро на рік, що розраховано теоретично, виходячи з середніх витрат на лікування однієї жінки в спеціалізованих клініках Європи на рік (Nnoaham, et al., 2011, Simoens, et al., 2012).

Крім економічних проблем, ендометріоз також виявляє значний вплив на різні аспекти життя жінок, в тому числі їх соціальні та статеві стосунки, роботу і навчання (De Graaf, et al., 2013, Nnoaham, et al., 2011, Simoens, et al., 2012). Особи, що здійснюють догляд за жінками, повинні враховувати ці факти, щоб належним чином допомагати жінкам з ендометріозом у вирішенні проблем, що є наслідками впливу захворювання на їх повсякденне життя. Крім того, хронічні захворювання, такі як ендометріоз, мають тенденцію певною мірою поширюватись і на партнерів хворих жінок. При ендометріозі вплив захворювання на партнерів та на подружжя в цілому є особливо виразним через відсутність чіткої причини або методу лікування, високу вірогідність набуття хронічного перебігу та рецидивів, а також через потенційний вплив на статеве життя і фертильність.

Тому існує значна потреба в оптимізації тактик ведення жінок з ендометріозом з метою покращення діагностики й лікування ендометріозу та зниження як особистих, так і суспільних витрат, пов’язаних з цим захворюванням.

Попередні настанови

Існують настанови, розроблені численними національними та міжнародними товариствами, в тому числі:

- Європейською асоціацією репродукції людини та ембріології: (*http://g*uidelines.endometriossis.org/*)*
- Американською спілкою з репродуктивної медицини: (*Практичний комітет Американської спілки з репродуктивної медицини, 2008, 2012*)
- Королівським коледжем акушерства і гінекології: *Методичні рекомендації з зеленим грифом № 24 (жовтень 2006, з незначними виправленнями – жовтень 2008): Дослідження та лікування ендометріозу. (http://rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG2410022011.pdf)*
- Спілкою акушерів-гінекологів Канади: (*Leyland, et al., 2010)*
- Національним коледжем акушерства і гінекології Франції (CNGOF): *(Roman, 2007)*
- Спілкою акушерів-гінекологів Німеччини (*http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-045.html)*

В 2005р. настанови ESHRE щодо діагностики та лікування ендометріозу, складені спеціальною групою ESHRE з ендометріозу та групою з розробки настанов стосовно ендометріозу, були опубліковані у виданні Human Reproduction (Kennedy, et al., 2005). З цими настановами також можна було ознайомитись на сайті http://guidelines.endometriosis.org/, який відвідали близько 42 000 разів за період з 2007 по 2011 рік. Згадані настанови оновлювались востаннє 30 червня 2007р.

Члени групи, що займалась написанням настанов у 2005р., вирішили, що викладені настанови мають бути оновлені відповідно до методичних рекомендацій ESHRE з розробки настанов, в результаті чого були складені ці настанови.

Література

De Graaff AA, D'Hooghe TM, Dunselman GA, Dirksen CD, Hummelshoj L, WERF EndoCost Consortium and Simoens S. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social well-being: results from an international cross-sectional survey *Hum Reprod* 2013 Jul 11. [Epub ahead of print].

Eskenazi B and Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; **24**:235–258.

Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; **20**:2698–2704.

Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh SS and SOGC. Endometriosis: diagnosis and management. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; **32**:S1–32.

Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D and D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril* 2009; **92**:68–74.

Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, Jenkinson C, Kennedy SH, Zondervan KT and World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health consortium. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril* 2011; **96**:366–373.

Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 2008; **90**:S260–269.

Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012; **98**:591–598.

Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997; **67**:817–821.

Roman H. [Guidelines for the management of painful endometriosis]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2007; **36**:141–150.

Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, Brodszky V, Canis M, Colombo GL, DeLeire T et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod* 2012; **27**:1292–1299.

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ НАСТАНОВ

Ці настанови пропонують найкращі практичні рекомендації по веденню жінок з підозрюваним ендометріозом та діагностованим ендометріозом за даними лапароскопії/лапаротомії чи гістологічного дослідження.

У викладених далі клінічних настановах містяться рекомендації стосовно підходів до діагностики ендометріозу, в тому числі інформація про симптоми, які є прогностичними ознаками ендометріозу, та прийнятність медичних технологій і клінічних досліджень для діагностики. Питання засобів лікування ендометріозу, що включають медикаментозну терапію, немедикаментозні та хірургічні методи, висвітлюється як в контексті зменшення больового симптому, так і на тлі безпліддя, спричиненого ендометріозом. Обговорюється ефективність застосування медичних допоміжних репродуктивних технологій при безплідді, спричиненому ендометріозом, та, додатково до допоміжних репродуктивних технологій - медикаментозних і хірургічних методів лікування.

Крім цього, в настановах представлено інформацію про тактику ведення пацієнток з випадково виявленим ендометріозом (без болів або безпліддя), первинну профілактику ендометріозу, лікування симптомів менопаузи у пацієнток з ендометріозом в анамнезі та дані для жінок, які мають питання про можливий зв'язок ендометріозу зі злоякісними новоутвореннями.

Цільова аудиторія настанов

Ці настанови стосуються послуг, що надаються службами спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги, які безпосередньо контактують з жінками, хворими на ендометріоз, та приймають рішення стосовно тактики їх ведення. Хоча лікарі загальної практики не входять до основної цільової аудиторії цих настанов, їм може бути цікаво ознайомитись з ними також.

Викладені далі настанови стосуються всіх установ та спеціалістів, що надають медичні послуги, та жінок, хворих на ендометріоз.

ТЛУМАЧЕННЯ ГРАДАЦІЙ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Кожну рекомендацію було віднесено до відповідної категорії (A-D) згідно з рівнем доказовості (бали від 1++ до 4). В разі відсутності підтверджуючих даних, Групою з розробки настанов приймалось рішення про складання принципів належної практики (GPP) виходячи з наявного клінічного досвіду.

Градації рекомендацій	**Докази**
A	Дані мета-аналізу, систематичного огляду або множинних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) (високої якості)
B	Дані мета-аналізу, систематичного огляду або множинних РКД (середньої якості) Дані одного РКД, великого нерандомізованого дослідження, досліджень типу «випадок-контроль» або когортних досліджень (високої якості)

Градації рекомендацій	Докази
C	Дані одного РКД, великого нерандомізованого дослідження, досліджень типу «випадок-контроль» або когортних досліджень (помірної якості)
D	Дані неаналітичних досліджень, описи клінічних випадків або серії випадків (високої чи помірної якості)
GPP	Експертний висновок

Більш детальна інформація про методологію викладена в Додатку 5.

Endometriosis: Diagnosis and Management. Clinical Practice Guideline of the Clinical Practice Gynaecology Committee and reviewed and approved by the Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologists (SOGC) of Canada, 2010.

ЧАСТОТА ТА ПОШИРЕНІСТЬ

Частота ендометріозу (щорічне виникнення) і поширеність (пропорція населення з цим захворюванням), як вважають, становить від 5% до 10% жінок репродуктивного віку. 1 Цінність досліджень, дані яких вивчалися для отримання цих цифр, знижується внаслідок можливих похибок при відборі пацієнток, обмежень хірургічного діагностування захворювання та спотворення результатів виявлення захворювання, пов'язаного з ретроспективним дизайном деяких робіт.

Клініцисти повинні знати про багатьох факторах, які збільшують вірогідність розвитку ендометріозу у конкретної пацієнтки. Результати генетичних досліджень вказують на те, що ймовірність розвитку ендометріозу в 3 - 10 разів вище серед родичок першого ступеня споріднення жінок з цим захворюванням в порівнянні з жінками контрольної групи. 3 У жінок з вродженими аномаліями репродуктивного тракту, коли порушується відтік менструальної крові також підвищується ризик ендометріозу. Підвищення числа пологів і подовжені цикли або нерегулярні менструації зменшують імовірність розвитку захворювання, тоді як відсутність пологів, зниження фертильності і подовження інтервалів між вагітностями пов'язані зі збільшенням ризику ендометріозу [3].

Найвища частота ендометріозу відзначається серед жінок, які зазнають лапароскопічних втручань для оцінки причини безпліддя або тазового болю: ендометріоз діагностується від 20% до 50% випадків. Значне розширення діапазону проявів, ідентифікованих як ендометріоїдні ураження, в порівнянні з раніше существовашімі характеристиками, пов'язано зі збільшенням частоти діагностування цього захворювання [4].

ЕТІОЛОГІЯ

Глибоке розгляд складних етіологічних теорій ендометріозу не входило в завдання розробників при підготовці цих рекомендацій; читачі можуть звернутися до недавнього огляду, присвяченому цій темі [5].

В даний час немає ніякої згоди з питання клітинного походження ендометріозу. Нездатність імунних механізмів зруйнувати ектопічну тканину і порушена диференціація ендометріоїдних тканини були запропоновані в якості основних механізмів, що лежать в основі дефекту стромальних клітин, пов'язаного зі збільшенням утворення естрогенів і простагландинів, поряд з резистентністю до прогестерону [2].

Sampson6 дотримується теорії ретроградної менструації, за допомогою якої під час щомісячних менструальних кровотеч тканину ендометрію через фаллопієві труби потрапляє в черевну порожнину і впроваджується в структури малого таза. Цей механізм характерний також для людини і підтверджується анатомічним розташуванням ендометріоїдних імплантів. Однак ця теорія не пояснює, чому захворювання розвивається тільки у 5% -10% населення жіночої статі, хоча ретроградний закид менструальної крові відбувається у більшості жінок.

Існує також целомическая-метапластична теорія, згідно якої ендометріоїдні поразки розвиваються тоді, коли целомічні мезотеліальні клітини очеревини піддаються метаплазії. Відповідно до іншої теорії існує циркуляція ектопічної менструальної тканини в венозної або лімфатичної системі, або в обох системах, з наступною її імплантацією.

Хоча жодна з цих теорій не може повністю пояснити походження і протягом цього загадкового захворювання, існуюче на даний момент розуміння молекулярних механізмів ендометріозу служить основою для більшої частини терапевтичних підходів. Виживання і зростання ендометріоїдних клітин і, пов'язаний з ними запальний процес, відповідальний за такі клінічні прояви як безпліддя і болю. Запалення є головною особливістю ендометріоїдних поразок, викликано черезмерной продукцією цитокінів, простагландинів, та інших прозапальних речовин, які викликають появу болю і можуть бути пов'язані зі зниженням фертильності. Естроген сприяє виживанню і персистированию ендометріоїдних уражень, оскільки надають модулюючий вплив на імунні і запальні процеси.

Клітинні та молекулярні етіологічні теорії значно поліпшили медичні та хірургічні підходи до лікування симптомів ендометріозу, але необхідні подальші фундаментальні та клінічні дослідження для кращого розуміння і ведення цього захворювання.

Підсумкові твердження

1. Ендометріоз є широко поширеним захворюванням і виявляється у 5% -10% жіночого населення і його значення залежить від клінічних симптомів. (II-3)
2. Клітинні та молекулярні етіологічні теорії розвитку ендометріозу, як запального і естроген-залежного порушення, поліпшили наше розуміння цього захворювання. (III)

Посилання:

1. Waller KG, Lindsay P, Curtis P, Shaw RW. The prevalence of endometriosis in women with infertile partners. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1993;48:135-9.
2. Bulun SE. Endometriosis. N EnglJ Med 2009;360:268-79.

3. Wheeler JM. Epidemiology and prevalence of endometriosis. Infertil Reprod Med Clin North Am 1992;3:545-9.
4. Rawson JM. Prevalence of endometriosis in asymptomatic women. J Reprod Med 1991;36:513-5.
5. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. Lancet 2004;364:1789-99.
6. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. Am J Obstet Gynecol 1927;14:422-69.

Management of women with endometriosis. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), 2013

1. ДІАГНОСТИКА ЕНДОМЕТРІОЗУ

Вступ

В деяких дослідженнях були відмічені значні затримки в діагностиці ендометріозу. За даними останніх досліджень, зокрема проведених в Європі, загальна затримка в постановці діагнозу становить для Німеччини та Австрії 10,4 роки (Hudelist, et al., 2012), для Великобританії та Іспанії – 8 років (Ballard, et al., 2006, Nnoaham, et al., 2011), для Норвегії – 6,7 років (Ballard, et al., 2006), для Італії - 7-10 років та для Ірландії і Бельгії – 4-5 років (Nnoaham, et al., 2011).

В цих дослідженнях було висунуто декілька припущень про причини відміченої затримки в діагностиці, включаючи гормональне пригнічення симптомів, спричинене нерегулярним користуванням контрацептивними засобами, застосування неіндивідуалізованих обстежень, постановку невірного діагнозу, уявлення про менструації та нормальність менструальних болів у жінок, їх матерів, сімейних лікарів, гінекологів та інших «спеціалістів» (Ballard, et al., 2006; Hudelist, et al., 2012, Nnoaham, et al., 2011).

В цьому розділі описано симптоми та ознаки ендометріозу та викладено рекомендації щодо тактики діагностики ендометріозу з метою підняття рівня обізнаності серед гінекологів та інших лікарів та зниження кількості випадків діагностичних затримок і відповідного негативного впливу на життя жінок з ендометріозом.

1.1 Симптоми та ознаки ендометріозу

Ключове питання

ЯКІ СИМПТОМИ ПОВ'ЯЗУЮТЬСЯ З ЕНДОМЕТРІОЗОМ?

Клінічні дані

Симптоми з боку органів малого тазу, такі як циклічні болі, дисменорея та диспареунія, вважаються класичними симптомами ендометріозу. Проте всі симптоми ендометріозу вимагають комплексної оцінки, бажано в умовах проспективного дослідження. Провідними симптомами ендометріозу залишаються дисменорея, хронічні болі в ділянці тазу, глибока диспареунія, циклічні розлади з

боку кишечника, втомлюваність/виснаженість та безпліддя (Bellelis, et al., 2010, Davis, et al., 1993, Lemaire, 2004, Luscombe, et al., 2009). Основною скаргою, відміченою у 62% жінок переважно з перитонеальним ендометріозом в ході дослідження, що проводилось в Бразилії, була дисменорея (Bellelis, et al., 2010). В цьому ж дослідженні частота хронічних тазових болів склала 57%, глибокої диспареунії – 55%, циклічних кишкових розладів – 48%, безпліддя – 40% і дисменореї, що призводила до втрати дієздатності – 28%.

Симптоми ендометріозу залежать від локалізації захворювання. У жінок з глибоким ретроцервікальним ендометріозом відмічається посилення дисхезії, на відміну від пацієнток з тазовим ендометріозом без ураження задніх відділів (Seracchioli, et al., 2008). Глибокий ендометріоз ректовагінальної перетинки асоціюється з найтяжчими формами дисхезії та диспареунії (Seracchioli, et al., 2008, Thomassin, et al., 2004).

Розлади з боку травної системи, такі як періодичний метеоризм, діарея або закріп, належать до невизнаних симптомів ендометріозу Bellelis, et al., 2010, Davis, et al., 1993, Luscombe, et al., 2009). В одному проспективному контрольованому дослідженні серед жінок, хворих на ендометріоз, циклічний метеоризм спостерігався у 96% пацієнток, діарея у 27% пацієнток, а закріп – у 16% (Luscombe, et al., 2009). Ці показники у жінок без ендометріозу становили, відповідно, 64%, 9% та 0%.

У дівчат підліткового віку з ендометріозом спостерігається більше повідомлень про симптоми. 100% підлітків з виявленим під час лапароскопії ендометріозом скаржаться на маткові спазми, 67% - на циклічні болі, 39% - на нециклічні болі, 67% - на закріп/діарею та 31% на віддалені болі (ноги, спина) (Davis, et al., 1993).

У жінок з безпліддям, які проходили процедуру лапароскопії, дисменорея була єдиним симптомом, що міг вказувати на наявність ендометріозу (Forman, et al., 1993). Однак не відмічено різниці в частоті тазових болів, диспареунії або вагінальних виділень серед жінок з ендометріозом та жінок без патології органів тазу або зі злуковими утвореннями (Forman, et al., 1993).

Висновки та зауваження

В декількох дослідженнях вивчались симптоми та ознаки, що асоціюються з ендометріозом. В результаті було складено довгий перелік симптомів, пов’язаних з ендометріозом, до яких увійшли дисменорея, хронічні тазові болі, глибока диспареунія, циклічні кишкові розлади, втомлюваність/виснаженість та безпліддя. Однак всі дослідження, на підставі яких складено цей перелік, мали ретроспективний дизайн і не дозволяють отримати уявлення про прогностичну значимість зазначених симптомів для діагностики ендометріозу.

Ключове питання

ЗА ЯКИМИ СИМПТОМАМИ МОЖНА СПРОГНОЗУВАТИ НАЯВНІСТЬ ЕНДОМЕТРІОЗУ?

Клінічні дані

Абдомінально-тазові болі, дисменорея, тяжкі менструальні кровотечі, безпліддя, диспареунія та/або посткоїтальні кровотечі, а також виявлені кісти яєчників, синдром подразненого кишечника та запальне захворювання органів малого тазу дозволяють спрогнозувати наявність ендометріозу у жінок, що звернулись за допомогою до лікаря загальної практики.

Результати масштабного ретроспективного аналізу бази даних досліджень загальної лікарської практики Великобританії стосовно найпоширеніших симптомів, відмічених за 3 роки до діагностики ендометріозу [n=5540, з відповідністю (рік народження та практика) чотирьом контрольним групам], показали, що у жінок з діагностованим в подальшому ендометріозом частота абдомінально-тазових болів або тяжких менструальних кровотеч була вищою, ніж в контрольних групах (73% і 20%) (Ballard, et al., 2008). Якщо порівнювати з контрольними групами, жінки з ендометріозом мали наступні відношення шансів [ВШ (95% ДІ)] відповідно до симптомів: абдомінально-тазові болі – 5,2 (4,7-5,7), дисменорея – 8,1 (7,2-9,3), тяжкі менструальні кровотечі – 4,0 (3,5-4,5), безпліддя – 8,2 (6,9-9,9), диспареунія/посткоїтальні кровотечі – 6,8 (5,7-8,2) та симптоми з боку сечовивідних шляхів – 1,2 (1,0-1,3). Крім цього, до факторів ризику діагностування в подальшому ендометріозу належать також виявлені кісти яєчників в анамнезі (7,3 (5,7-9,4)), синдром подразненого кишечника (1,6 (1,3-1,8), запальне захворювання органів малого тазу (3,0 (2,5-3,6) та фіброзно-кістозна мастопатія (1,4 (1,2-1,7)). Що більше симптомів спостерігається у жінки, то вищою є вірогідність наявності у неї ендометріозу. Крім цього, жінки з діагностованим в подальшому ендометріозом частіше за інших звертались до лікаря та мали вдвічі більше пропущених робочих годин (Ballard, et al., 2008).

В цьому ж аналізі встановлено, що жінкам з ендометріозом набагато частіше ставили діагноз синдром подразненого кишечника: ВШ (95% ДІ) для синдрому подразненого кишечника 3,5 (3,1-3,9) до та 2,5 (2,2-2,8) після виявлення ендометріозу. Також серед жінок з підтвердженим ендометріозом відмічається більше випадків діагностування запального захворювання органів малого тазу. За даними вивчення наукової бази даних Великобританії щодо загальної практики відношення шансів (95% ДІ) діагностування запального захворювання органів малого тазу становило 5,9 (5,1-6,9) до і 3,8 (5,1-6,9) після виявлення ендометріозу (Ballard, et al., 2008).

Вивчення досвіду спеціалізованих відділень показало, що у жінок з безпліддям, які проходять процедуру лапароскопії, єдиним симптомом, за яким можна було зі значною впевненістю спрогнозувати наявність ендометріозу, була дисменорея (Forman, et al., 1993). Під час проспективного дослідження в Італії жінок, яким було заплановане проведення різних гінекологічних операцій, опитували щодо наявного в них безпліддя, дисменореї, диспареунії та нециклічних тазових болів. Жодні з цих симптомів не виступали предикторами ендометріозу (Eskenazi, et al., 2001). Однак повідомлялось, що у жінок, у яких за допомогою хірургічних методів діагностики було виявлено ендометріоз, спостерігалась більш інтенсивна дисменорея, ніж у пацієнток без виявленого ендометріозу (Eskenazi, et al., 2001, Hsu, et al., 2011).

Висновки та зауваження

Загалом, свідчення про існування симптомів, за якими можна встановити діагноз ендометріоз, є слабкими і неодностайними. У жінок, що звертались за допомогою до лікарів загальної практики, виділяють такі симптоми, як фактори ризику наявності ендометріозу: абдомінально-тазові болі, дисменорея, тяжкі менструальні кровотечі, безпліддя, диспареунія, посткоїтальні кровотечі, діагностовані раніше кісти яєчників, синдром подразненого кишечника та запальне захворювання органів тазу. Що більше із зазначених симптомів спостерігається у жінки, то вищою є вірогідність діагностування у неї ендометріозу. В спеціалізованих відділеннях відмічено, що дисменорея виступає предиктором діагнозу ендометріоз у жінок з безпліддям, проте ці дані не спостерігались в усіх дослідженнях.

Після закінчення кінцевого терміну подання документів, були опубліковані результати проспективного дослідження з цієї теми, які підтверджують, що наявність дисхезії під час менструацій є ознакою, що дозволяє зі значною долею вірогідності спрогнозувати деякі стадії ендометріозу (Nnoaham, et al., 2012).

Хоча представлені докази є обмеженими, перевірка наявності ендометріозу у жінок, що звертаються за медичною допомогою і мають зазначені вище симптоми, може сприяти ранній діагностиці цієї патології та покращенню якості життя у таких пацієнток. Виходячи з міркувань прозорості та клінічної користі рекомендацій, Групою з розробки настанов було сформульовано наступні принципи належної практики:

Рекомендації

Група з розробки настанов рекомендує клінічним лікарям враховувати можливість діагнозу ендометріозу в разі виявлення таких гінекологічних симптомів, як дисменорея, нециклічні тазові болі, глибока диспареунія, безпліддя та втомлюваність в поєднанні з будь-яким з вищезазначених симптомів.	**Принципи належної практики (GPP)**

Група з розробки настанов рекомендує клінічним лікарям враховувати можливість діагнозу ендометріозу у жінок репродуктивного віку з клінічними симптомами негінекологічного характеру (дисхезія, дизурія, гематурія, аноректальна кровотеча, біль в плечах).	**GPP**

Література

Ballard K, Lowton K and Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2006; **86**:1296–1301.

Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS and Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study—Part 1. *BJOG* 2008; **115**:1382–1391.

Bellelis P, Dias JA, Jr., Podgaec S, Gonzales M, Baracat EC and Abrão MS. Epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis—a case series. *Rev Assoc Med Bras* 2010; **56**:467–471.

Davis GD, Thillet E and Lindemann J. Clinical characteristics of adolescent endometriosis. *J Adolesc Health* 1993; **14**:362–368.

Eskenazi B, Warner M, Bonsignore L, Olive D, Samuels S and Vercellini P. Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2001; **76**:929–935.

Forman RG, Robinson JN, Mehta Z and Barlow DH. Patient history as a simple predictor of pelvic pathology in subfertile women. *Hum Reprod* 1993; **8**:53–55.

Hsu AL, Sinaii N, Segars J, Nieman LK and Stratton P. Relating pelvic pain location to surgical findings of endometriosis. *Obstet Gynecol* 2011; **118**:223–230.

Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Haas D, Tammaa A and Salzer H. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod* 2012; **27**:3412–3416.

Lemaire GS. More than just menstrual cramps: symptoms and uncertainty among women with endometriosis. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2004; **33**:71–79.

Luscombe GM, Markham R, Judio M, Grigoriu A and Fraser IS. Abdominal bloating: an under-recognized endometriosis symptom. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; **31**:1159–1171.

Nnoaham KE, Hummelshoj L, Kennedy SH, Jenkinson C, Zondervan KT and World Endometriosis Research Foundation Women's Health Symptom Survey C. Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool: results from a multicenter study. *Fertil Steril* 2012; **98**:692–701.

Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, Jenkinson C, Kennedy SH, Zondervan KT and World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health consortium. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril* 2011; **96**:366–373.

Seracchioli R, Mabrouk M, Guerrini M, Manuzzi L, Savelli L, Frascà C and Venturoli S. Dyschezia and posterior deep infiltrating endometriosis: analysis of 360 cases. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; **15**:695–699.

Thomassin I, Bazot M, Detchev R, Barranger E, Cortez A and Darai E. Symptoms before and after surgical removal of colorectal endometriosis that are assessed by magnetic resonance imaging and rectal endoscopic sonography. *Am J Obstet Gynecol* 2004; **190**:1264–1271.

Endometriosis: Diagnosis and Management. Clinical Practice Guideline of the Clinical Practice Gynaecology Committee and reviewed and approved by the Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologists (SOGC) of Canada, 2010

Ведення болю

Діагностування пов'язаної з ендометріозом болю вимагає ретельної оцінки даних анамнезу, фізичного огляду і відповідних досліджень. Ендометріоз потрібно розглядати в першу чергу при проведенні диференціального діагнозу тазового болю у молодих жінок, що допоможе уникнути затримки з постановкою остаточного діагнозу, який нерідко ставиться через 7 - 12 років від моменту появи первинних ознак заболевання [1-3].

АНАМНЕЗ

Ознаки і симптоми ендометріозу дуже варіабельні і можуть бути пов'язані з іншими захворюваннями або патологічними процесами. Необхідна повна оцінка характеристик болю і даних обстеження, що допоможе при постановці діагнозу і виборі лікування [4,5].

Біль, пов'язана з ендометріозом, може подати будь-яку з нижченаведених варіантів:

• Хвороблива менструація (дисменорея)
• Хворобливі статеві контакти (діаспорія)
• Хворобливе сечовипускання (дизурія)
• Хвороблива дефекація (дісхезія)
• Болі в попереку або внизу живота
• Хронічний тазовий біль (нециклическими черевна і тазовий біль, продолжаюшаяся, принаймні, протягом 6 місяців) [6].

Атипові прояви свідчать про залучення в патологічний процес інших структур і включають циклічну біль в ногах або попереково-крижовий радикуліт (втягнення нервів), циклічне ректальна кровотеча або гематурію (інвазія в кишечник або сечовий міхур) і циклічну задишку, що розвивається внаслідок катаменіальную пневмотораксу.

Хоча ендометріоз може характеризуватися усіма вищезазначеними ознаками та симптомами, багато жінок з цим захворюванням є безсимптомними; ендометріальні ураження можуть бути випадковою знахідкою під час хірургічного втручання. Крім того, симптоми можуть не виникнути відразу після менархе, а розвинутися пізніше. Жінки, які відчувають связаннаую з ендометріозом біль, часто живуть з цим захворюванням, що належать до хронічних, прогресуючих та рецидивуючих процесів.

У всіх пацієнток з цими головними скаргами необхідно зібрати детальний анамнез розвитку болю і гінекологічний анамнез, щоб розглянути і виключити інші можливі причини болю. При зборі анамнезу необхідно також сфокусувати увагу на питаннях, пов'язаних з репродуктивним здоров'ям (вік менархе, характеристики менструального циклу, попередні вагітності і використання комбінованих оральних контрацептивів або гормональної терапії). Необхідно з'ясувати також медичний і хірургічний анамнез, сімейний анамнез, що стосується ендометріозу або гінекологічних раків. Необхідні для оцінки тазового болю інструменти доступні на сайті Міжнародного Товариства з тазові болі (http://www.pelvicpain.org).

Підсумкові вердження

Тазовий біль, який не є наслідком первинної дисменореї, потрібно розглядати, як ендометріоз поки не доведена інша причина болю.

Ендометріоз потрібно припускати, в першу чергу, при проведенні диференціального діагнозу тазового болю у молодих жінок, оскільки встановлення остаточного діагнозу нерідко відкладається на 7 - 12 років від моменту появи перших симптомів захворювання.

Диференціальний діагноз тазового болю:

Локалізація	Симптоми
Матка	Первинна дисменорея Аденоміоз
Кишечник	Синдром роздратованого кишечника Запальне захворювання кишечника Хронічний запор
Сечовий міхур	Інтерстиціальний цистит Інфекція сечових шляхів Сечокам'яна хвороба
Яєчники	Mittelschmerz (овуляторний біль) Кісти яєчників (розрив, перекрут і т.д.) Синдром кукси (залишку) яєчників
Фаллопієві труби	Гематосальпінкс (після стерилізації або аблации ендометрія) Позаматкова вагітність (гостра чи хронічна) Запальне захворювання органів малого тазу
Загальні причини	М'язово-фасціальная біль Невропатичний біль Варикозна хвороба тазових вен Спайковий процес

Перед початком лікування проведення діагностичної лапароскопії не вимагається всім пацієнтам, пред'являє скарги на тазову біль. Хоча лапароскопію відносять до мінімально інвазивної процедурою, вона все ж несе ризики хірургічного втручання, включаючи перфорацію кишечника і сечового міхура і поранення судини. В цілому ризик будь ускладнення при проведенні лапароскопії незначний (великої чи малої) і складає 8.9% [11].

При підозрі на глибоку інфільтративну форму ендометріозу, обстеження органів малого тазу, що включає ректовагінальное дослідження, є вкрай важливим (III).

Література:

1. Arruda MS, Petta CA, Abrao MS, Benetti-Pinto CL. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. Hum Reprod 2003;18:756-9.

2. Hadfield R, Mardon H, Barlow D, Kennedy S. Delay in the diagnosis of endometriosis: a survey of women from the USA and UK. Hum Reprod 1996;11:878-80.

3. Husby GK, Haugen RS, Moen MH. Diagnostic delay in women with pain and endometriosis. Acta Obstet Gynecol Scand 2003;82:649-53.

4. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. Hum Reprod Update 2005;11:595-606.
5. Jarrell JF, Vilos GA, Allaire C, Burgess S, Fortin C, Gerwin R; Chronic Pelvic Pain Committee. Consensus guidelines for the management of chronic pelvic pain, part 1. SOGC Clinical Practice Guideline No. 164, August 2005. JObstet GynaecolCan 2005;27:781-826.
6. Milburn A, Reiter RC, Rhomberg AT. Multidisciplinary approach to chronic pelvic pain. Obstet Gynecol Clin North Am 1993;20:643-61.
7. Koninckx PR, Meuleman C, Oosterlynck D, Cornillie FJ. Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentration. FertilSteril1996;65:280-7.
8. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, Bongers MY, van der Veen F, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. Fertil Steril 1998;70:1101-8.
9. Le T, Giede C, Salem S. Initial evaluation and referral guidelines for management of pelvic/ovarian masses. J Obstet Gynaecol Can 2009;31:668-73.
10. American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril 1997;67:817-21.
11. Chapron C, Fauconnier A, Goffinet F, Breart G, Dubuisson JB. Laparoscopic surgery is not inherently dangerous for patients presenting with benign gynecologic pathology: results of a meta-analysis. Hum Reprod 2002;17:1334-42.

Management of women with endometriosis. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), 2013

1.2 Клінічне обстеження для діагностики ендометріозу

Ключове питання

ЯКІ РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ВКАЗУЮТЬ НА НАЯВНІСТЬ ТА ЛОКАЛІЗАЦІЮ ТАЗОВОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ?

Клінічні дані

Проведення клінічного обстеження при ендометріозі здійснюється з метою полегшення діагностики та лікування захворювання. Обстеження включає вагінальний огляд із застосуванням дзеркал, а також бімануальну та ректовагінальну пальпацію (Bazot, et al., 2009, Chapron, et al., 2002). У жінок з підозрюваним ендометріозом клінічне обстеження передбачає фізикальний огляд матки та огляд і пальпацію живота. В деяких випадках клінічне обстеження дозволяє зробити висновок про локалізацію та ступінь хвороби (Bazot, et al., 2009, Koninсks, et al., 1996, Ripps and Martin, 1992). Особливої уваги при діагностиці глибокого ендометріозу вимагає обстеження заднього склепіння піхви (Bazot, et al., 2009).

Вагінальне обстеження сприяє виявленню інфільтрацій або вузлів в піхві, крижово-маткових зв’язках чи просторі Дугласа (Bazot, et al., 2009).

За допомогою пальцевого ректовагінального обстеження можна виявити інфільтрації або об’ємні утворення в ректосигмоїдному відділі товстої кишки чи на придатках (Bazot, et al., 2009, Condous, et al., 2007, Eskenazi, et al., 2001, Koninckx, et al., 1996, Ripps and Martin, 1992).

Результати проспективного дослідження показали, що достовірність клінічного обстеження при виявленні тазового ендометріозу покращується під час менструації (Koninckx, et al., 1996).

Діагностична точність фізикального обстеження, трансвагінального ультразвукового дослідження (УЗД), ректальної ендоскопічної ультрасонографії (RES) та магнітно-резонансної томографії (МРТ) при виявленні глибокого ендометріозу визначалась в ретроспективному динамічному дослідженні (Bazot, et al., 2009).

В ході проспективного дослідження вивчалась частота та точність діагностики ендометріозу за допомогою клінічного обстеження. Частота випадків ендометріозу крижово-маткових зв'язок, простору Дугласа, піхви, сечового міхура, ректовагінальної ділянки та ректосигмоїдного відділу становила, відповідно, 23,3%, 16,3%, 8,5%, 3,1%, 6,9% та 24%. Показники трансвагінального УЗД були аналогічними даним вагінального обстеження при ендометріозі піхви та ректовагінального простору, проте у випадку ендометріозу яєчників, крижово-маткових зв'язок та ректосигмоїдального відділу УЗД вирізнялось більшою інформативністю (Hudelist, et al., 2011).

Крім цього, клінічне обстеження за точністю даних поступається візуалізаційним методам обстеження з використанням трансвагінального або трансректального УЗД чи МРТ, що застосовуються для діагностики ендометріоми та/або глибокого ендометріозу (Bazot, et al., 2009, Chapron, et al., 2002, Hudelist, et al., 2011).

Висновки та зауваження

Загалом, свідчення про цінність клінічного обстеження для діагностики ендометріозу є слабкими і переважно виходять з результатів когортних досліджень

При формулюванні принципів належної практики Групою з розробки настанов була проведена оцінка переваг клінічного обстеження в порівнянні з обтяженням для пацієнтів, що пов’язане з цією процедурою. Що стосується переваг, клінічне обстеження є корисним для прискорення діагностики ендометріозу та для застосування більш специфічних підходів подальшої діагностики, проте має певні обмеження, в тому числі залежність від майстерності та досвіду лікаря, що проводить обстеження. Фінансове навантаження, пов’язане з клінічним обстеженням, є мінімальним, оскільки процедура не вимагає значних витрат.

Слід зазначити, що вагінальне обстеження може бути неприйнятним методом для підлітків, а деякі жінки можуть відмічати значні болі під час процедури. У жінок з високим ступенем обтяження/дискомфорту (підлітки, релігійна приналежність, болісні обстеження, випадки сексуального насилля в минулому) слід уникати застосування вагінального обстеження, а натомість використовувати як першочергові методи діагностики інші медичні техніки, про які йтиметься детально в наступних розділах.

Рекомендації

Група з розробки настанов рекомендує практикуючим лікарям проводити клінічне обстеження всіх жінок з підозрою на ендометріоз, однак вагінальне обстеження може бути неприйнятним методом для підлітків та/або жінок, що не мали статевих стосунків. В таких випадках ректальне обстеження може бути корисним для діагностики ендометріозу.	**Принципи належної практики (GPP)**

Лікарі повинні враховувати можливість глибокого ендометріозу у жінок з (болісними) ствердіннями та/або вузлами в ректовагінальній ділянці, виявленими під час клінічного обстеження, або видимими вузлами в зоні заднього склепіння піхви (Bazot, et al., 2009).	**C**

Лікарі повинні враховувати можливість ендометріоми яєчника у жінок з виявленими під час клінічного обстеження об'ємними утвореннями на придатках (Bazot, et al., 2009, Condous et al., 2007, Eskenazi, et al., 2001, Koninckx, et al., 1996, Ripps and Martin, 1992).	**C**

Лікарі повинні враховувати можливість ендометріозу у жінок з підозрою на захворювання навіть при нормальних результатах клінічного обстеження (Chapron, et al., 2002).	**C**

Література

Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I and Daraï E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2009; **92**:1825–1833.

Chapron C, Dubuisson JB, Pansini V, Vieira M, Fauconnier A, Barakat H and Dousset B. Routine clinical examination is not sufficient for diagnosing and locating deeply infiltrating endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002; **9**:115–119.

Condous G, Van Calster B, Van Huffel S and Lam A. What is the value of preoperative bimanual pelvic examination in women undergoing laparoscopic total hysterectomy? *J Minim Invasive Gynecol* 2007; **14**:334–338.

Eskenazi B, Warner M, Bonsignore L, Olive D, Samuels S and Vercellini P. Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2001; **76**:929–935.

Hudelist G, Ballard K, English J, Wright J, Banerjee S, Mastoroudes H, Thomas A, Singer CF and Keckstein J. Transvaginal sonography vs. clinical examination in the preoperative diagnosis of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**:480–487.

Koninckx PR, Meuleman C, Oosterlynck D and Cornillie FJ. Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentration. *Fertil Steril* 1996; **65**:280–287.

Ripps BA and Martin DC. Correlation of focal pelvic tenderness with implant dimension and stage of endometriosis. *J Reprod Med* 1992; **37**:620–624.

1.3 Медичні технології для діагностики ендометріозу

Ключове питання

ЧИ МОЖНА ДІАГНОСТУВАТИ ЕНДОМЕТРІОЗ ЗА ДОПОМОГОЮ СПЕЦІАЛЬНИХ МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ?

Підозри про наявність ендометріозу формуються спершу виходячи з анамнезу, існуючих симптомів і ознак, пізніше підкріплюються результатами фізикального обстеження та візуалізаційних методів діагностики і остаточно підтверджуються даними гістологічних досліджень зразків, відібраних під час лапароскопії. Комбінація лапароскопії та гістологічного аналізу ендометріальних залоз та/або строми є визнаним золотим стандартом діагностики захворювання. В багатьох випадках наявність типових ендометріоїдних імплантів в черевній порожнині вважається підтвердженням діагнозу ендометріоз. Цей розділ присвячено діагностичній цінності лапароскопії, гістології, ультразвукового дослідження, МРТ та біомаркерів в підтвердженні або спростуванні наявності ендометріозу.

Існують свідчення, що перед діагностуванням ендометріозу за допомогою лапароскопії та/або гістології, доцільно почати емпіричне лікування без постановки остаточного діагнозу. Це може стосуватись зокрема пацієнток підліткового віку та жінок, що вирішили не робити лапароскопію тільки з тим, щоб підтвердити наявність захворювання. Крім того, навіть якщо виявлено перитонеальний ендометріоз, він не завжди є джерелом болю, а його лікування може виявитись неефективним що стосується зменшення больового симптому. Якщо за допомогою медичного лікування вдасться полегшити болі, багатьох жінок не цікавитиме питання, чи були наявні в них болі пов’язані з перитонеальним ендометріозом (Kennedy, 2006). Однак все це значною мірою залежить від належного збору анамнезу, фізикального та візуалізаційного обстеження з метою виключення ураження придатків та/або глибокого ендометріозу.

Більш детальна інформація про емпіричне лікування викладена в Розділі 2.

1.3.1 Лапароскопія як метод діагностики ендометріозу

Клінічні дані

Існують численні аргументи (як зазначалось вище) на користь проведення у жінок з симптомами та ознаками ендометріозу спочатку медикаментозної терапії перед тим, як використовувати інвазійні процедури, такі як лапароскопія, для отримання гістологічного підтвердження наявності захворювання. До аргументів на користь проведення лапароскопії належать бажання жінки знати остаточний діагноз, безпліддя та/або симптоми й ознаки прогресуючого захворювання (ендометріома яєчників і глибокий інфільтративний ендометріоз). Якщо під час фізикального обстеження та обстеження за допомогою візуалізаційних методів не виявлено ознак глибокого ендометріозу чи ендометріозу придатків, можна говорити про недоцільність проведення діагностичної лапароскопії виключно з метою діагностики та лікування перитонеального ендометріозу, особливо у підлітків та молодих жінок. Немає свідчень, що лікування перитонеального ендометріозу впливає на природний перебіг захворювання.

Систематична перевірка точності лапароскопії в діагностиці ендометріозу (в комплексі з біопсією та гістологією, як золотий стандарт) показала, що як метод візуальної діагностики ендометріозу процедура має обмежену значимість (кількість повідомлень про належну якість N=4). Оцінка достовірності діагностичної

лапароскопії проводилась на 433 пацієнтах. Негативна діагностична лапароскопія (під час якої не було виявлено ендометріоз) виступає досить точним методом виключення ендометріозу і тому підходить до застосуванням лікарями як інструмент прийняття рішень. Проте позитивна лапароскопія (під час якої виявляється ендометріоз) є менш інформативною і має обмежене значення при самостійному використанні (без гістології). Відношення правдоподібності позитивного результату (LR+) (95% ДІ) – 4,30 (2,45-7,55), а відношення правдоподібності негативного результату (LR-) – 0,06 (0,01-0,47). З поширеністю 20% післятестова вірогідність становить 51,8 (38,0-65,4) у випадку позитивних результатів і 1,5 (0,2-10,5) в разі негативних результатів (Wykes, et al., 2004).

Малоймовірно, що показник відношення правдоподібності (LR) для позитивної лапароскопії, який становить 4,30 (2,45-7,45), підніме передтестову вірогідність ендометріозу вище порогового значення для застосування прогресивних методів лікування в практиці більшості лікарів, крім випадків, коли поширеність захворювання є дуже високою (Wykes, et al., 2004).

Жінку з негативними результатами лапароскопії можна заспокоїти без проведення додаткових обстежень.

Однак якість як негативної, так і позитивної лапароскопії значною мірою залежить від кваліфікації хірурга, що виконує процедуру. Досвід, майстерність та знання хірурга визначають, чи буде діагностовано наявний ендометріоз. Дуже легко не помітити ендометріоз, локалізований в заочеревинному просторі та піхві, особливо якщо пацієнтка не пройшла ретельне передопераційне обстеження, бажано під наркозом.

Належним чином виконана лапароскопія передбачає методичну перевірку 1) матки та придатків, 2) очеревини яєчникової ямки, міхурово-маткової заглибини, простору Дугласа і параректального простору, 3) прямої кишки й сигмоподібної кишки (окремі вузли), 4) апендиксу і сліпої кишки та 5) діафрагми. Також під контролем лапароскопії має бути проведене обстеження піхви та шийки матки з використанням дзеркал і пальпації для виявлення «заглиблених» в товщі тканин гетеротопій. Високоякісна лапароскопія може бути виконана за умови застосування принаймні ще одного додаткового порту доступу для відповідного зажиму з метою звільнення ділянки тазу від кишкових петель або відкачування рідини для забезпечення огляду всієї порожнини Дугласа.

Обмежена значимість негативної гістології також частково пояснюється браком знань лікаря та/або недостатньою якістю виконання процедури, що призводить до взяття незадовільних зразків, надмірного їх стискання або відбору зразків з невірної ділянки.

Належне передопераційне клінічне обстеження дозволяє попередити випадки, коли глибокий ендометріоз за межами черевної порожнини або ураження заочеревинного простору залишаються непоміченими лікарем. Відповідно, Група з розробки настанов рекомендує лікарям в разі клінічної підозри на глибокий ендометріоз до проведення подальших процедур перевірити стан матки, сечового міхура та кишечнику пацієнтки за допомогою додаткових методів візуалізації. Ця рекомендація більш детально викладена в пункті 1.3g.

Висновки та зауваження

Лапароскопія в комплексі з гістологічним дослідженням або без нього широко застосовується як для підтвердження, так і для виключення діагнозу ендометріоз. Однак питання діагностичної цінності лапароскопії недостатньо висвітлене в літературі. Інформація про ускладнення та побічні явища є також обмеженою, тому цілком вірогідна необ'єктивність повідомлень, що надходять. Проте, виходячи з сучасних даних, можна стверджувати, що лапароскопія (в комплексі з гістологією) є успішним і безпечним методом діагностичного втручання. Негативна лапароскопія у жінок з симптомами та ознаками захворювання дозволяє з високим ступенем достовірності виключити наявність ендометріозу (Wykes, et al., 2004).

Рекомендації

Група з розробки настанов рекомендує клінічним лікарям використовувати лапароскопію для діагностики ендометріозу, незважаючи на брак свідчень стосовно того, що позитивна лапароскопія *без гістології* доводить наявність захворювання.	**GPP**

Група з розробки настанов рекомендує практикуючим лікарям підтверджувати позитивні результати лапароскопії гістологічним дослідженням, оскільки позитивні дані гістології підтверджують діагноз ендометріоз, навіть за умови, що негативна гістологія не виключає наявності захворювання.	**GPP**

Група з розробки настанов рекомендує практикуючим лікарям відбирати зразки тканин для гістології у жінок, яким виконується операція з приводу ендометріоми яєчників та/або глибокого інфільтративного захворювання, з метою виключення рідкісних злоякісних утворень.	**GPP**

Література

Kennedy S. Should a diagnosis of endometriosis be sought in all symptomatic women? *Fertil Steril* 2006; **86**:1312–1313; discussion 1317.

Wykes CB, Clark TJ and Khan KS. Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. *BJOG* 2004; **111**:1204–1212.

Endometriosis: Diagnosis and Management. Clinical Practice Guideline of the Clinical Practice Gynaecology Committee and reviewed and approved by the Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologists (SOGC) of Canada, 2010

Лапароскопія показана в наступних випадках:

1. Коли є важка діспареунія, виражена дисменорея, дісхезія або хронічна тазовий біль, досить серйозні, щоб викликати дистрес: у такому випадку ймовірність виявлення ендометріозу при проведенні лапароскопії значно зростає [6].

Хірургічне лікування призначається не тільки з метою поліпшення фертильності, але також і купірування болю.

2. Виявлення болючих вузликів при пальпації області маточнокрестцових зв'язок свідчить про можливу наявність глибокої инфильтративной форми ендометріоза [7]. В одному дослідженні було показано, що хірургічне видалення глибоких ендометріоїдних уражень було пов'язано з поліпшеним фертильності [8].

3. Якщо виявлено персистуюче утворення в області придатків матки: приблизно у 48% пацієнток з безпліддям в ході діагностичної лапароскопії виявляється ендометріоїдна поразку яєчника від поверхневих імплантів до великих кіст розміром до 12 см [9]. Було показано, що ультрасонографія, особливо трансвагінальна, володіє як високою чутливістю (від 84% до 90%), так і специфічністю (майже 100%) для діагностики ендометріом [10]. ендометріоми можуть бути безсимптомним або супроводжуватися болем внаслідок розтягування або розриву. Хірургічне видалення часто рекомендується у разі виявлення утворення діаметром більше 3 см. Дослідження, проведені за останнє десятиліття продемонстрували, що медикаментозне лікування в незалежності від застосованого продукту сприяло зменшенню розміру ендометріем, але не їх повного регресу [11,12]. Крім того, обстеження утворення в ході хірургічного лікування гарантує точну діагностику, якщо є підозра на злоякісний процес [13].

Література:

1. Fuller J, Ashar BS, Carey-Corrado J. Trocar-associated injuries and fatalities: an analysis of 1399 reports to the FDA. J Minim Invasive Gynecol 2005;12:302-7.
2. Winkel CA. Evaluation and management of women with endometriosis. Obstet Gynecol2003;102:397-408.
3. Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal- mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Hum Reprod 1999;14:1332-4
4. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. N Engl J Med 1997;337:217-22.
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and management of endometriosis (green-top guideline; no. 24). London (England): RCOG;2006:3.
6. Scarselli G, Rizzello F, Cammilli F, Ginocchini L, Coccia ME. Diagnosis and treatment of endometriosis. A review. Minerva Ginecol 2005;57:55-78.
7. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Konickx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. Fertil Steril 1990;53:978-83.
8. Capron C, Fritel X, Dubuisson JB. Fertility after laparoscopic management of deep endometriosis infiltrating the uterosacral ligaments. Hum Reprod 1999;14:329-32. 28
9. Rock JA, Breech LL. Surgery for anomalies of the Mullerian ducts. In: Rock JA, Jones HW, eds. Te Linde's Operative gynecology. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
10. Somigliana E, Vercellini P, Vigano P, Ragni G, Crosignani PG. Should endometriomas be treated before IVF-ICSI cycles? Hum Reprod 2006;21:57-64.
11. Donnez J, Nisolle-Pochet M, Clerckx-Braun F, Sandow J, Casanas-Roux F. Administration of nasal buserelin as compared with subcutaneous buserelin implant for

endometriosis. Fertil Steril 1989;52:27-30.
12. Rana N, Thomas S, Rotman C, Dmowski WP. Decrease in the size of ovarian endometriomas during ovarian suppression in stage IV endometriosis. Role of preoperative medical treatment. J Reprod Med 1996;41:384-92.
13. Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Bergqvist A. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. Am J Obstet Gynecol 1997;176:572-9.
14. DeWilde RL, Trew RG. Postoperative abdominal adhesions and their prevention in gynaecological surgery. Expert consensus position. Part 2 -steps to reduce adhesions. Gynecol Surg 2007;4:243-53.
15. Lower AM, Hawthorn RJ, Ellis H, O'Brien F, Buchan S, Crowe AM. The impact of adhesions on hospital readmissions over ten years after 8849 open gynaecological operations: an assessment from the Surgical and Clinical Adhesions Research Study. Br J Obstet Gynaecol 2000;107:855-62.

Management of women with endometriosis. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), 2013

1.3.2 Трансвагінальне УЗД як метод діагностики ендометріозу

Клінічні дані

У випадку сильних підозр на наявність ендометріозу, особливо в разі глибокого інфільтративного захворювання, проводились дослідження з метою оцінки точності трансвагінального УЗД в діагностиці ендометріозу прямої кишки.

В систематичному огляді вивчалась діагностична цінність трансвагінального УЗД для неінвазійного, передопераційного виявлення ендометріозу кишечнику на прикладі 1105 жінок. Для всіх пацієнток, за винятком 32 жінок, були отримані дані гістологічного контролю («золотий стандарт») в разі постановки діагнозу за результатами лапароскопічної візуалізації. В дослідженнях, що вивчались, поширеність (95% ДІ) ендометріозу кишечнику склала 47% (36,7-57,3). В цих дослідженнях були відмічені наступні параметри трансвагінального УЗД в діагностиці ендометріозу кишечнику: чутливість – 91% (88,1-93,5), специфічність – 98% (96,7-99,0), LR+ 30,36 (15,457-59,629), LR- 0,09 (0,046-0,188), прогностична цінність позитивного результату (PPV) – 98% (96,7-99,6), прогностична цінність негативного результату (NPV) – 95% (92,1-97,7) (Hudelist, et al., 2011).

Висновки та зауваження

Можна зробити висновок, що трансвагінальне УЗД використовується як для виявлення, так і для виключення наявності ендометріозу прямої кишки.

Однак, слід зазначити, що 1) в більшості з досліджень, які вивчались, результати тестів були демасковані для хірургів, 2) операції на кишечнику проводились не у всіх жінок, відповідно складно підтвердити наявність/відсутність захворювання і 3) якість УЗД залежить від виконавця.

Зважаючи на високу залежність якості процедури від її виконавця та з огляду на відмічений у клінічних лікарів окремих європейських медичних установ брак досвіду проведення трансвагінального УЗД для діагностики ендометріозу прямої кишки, Група з розробки настанов вважає, що не може рекомендувати

застосування трансвагінального УЗД для діагностики ректального ендометріозу, крім випадків, якщо процедура виконується високодосвідченим спеціалістом з трансвагінальної УЗД діагностики.

Рекомендації

У жінок з симптомами та ознаками ендометріозу прямої кишки трансвагінальне УЗД допомагає ідентифікувати або виключити наявність захворювання (Hudelist, et al., 2011).	**A**

Література

Hudelist G, English J, Thomas AE, Tinelli A, Singer CF and Keckstein J. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**:257–263.

1.3.3 Трансвагінальне УЗД як метод діагностики ендометріозу яєчників

Клінічні дані

У жінок з об'ємними утвореннями в ділянці яєчників та підозрою на ендометріоз були проведені декілька досліджень з метою оцінки достовірності результатів трансвагінального УЗД для діагностики ендометріозу яєчників.

В систематичному огляді здійснювалась оцінка трансвагінального та трансабдомінального ультразвукового дослідження (із застосуванням або без застосування доплеру) як методу діагностики ендометріозу тазової очеревини. Загалом було вивчено 1257 об'ємних утворень яєчників; гістологічні дослідження проводились у всіх жінок, крім 8, яким був виконаний тільки цитологічний аналіз. Поширеність ендометріозу становила 13-38%. Відмічені такі діагностичні параметри: чутливість – 64-89%, специфічність – 89-100%, LR+ 7,6-29,8, LR- 0,1-0,4 (Moore, et al., 2002).

Слід зазначити, що у жінок з ендометріозом яєчників спостерігається більше ділянок тазової очеревини та кишечнику, уражених ендометріозом, на відміну від жінок без ендометріозу яєчників (Redwine, 1999). Ендометріома яєчників самостійно виявляється досить рідко. Відповідно, якщо трансвагінальне УЗД показало наявність ендометріоми яєчнику, слід враховувати можливість існування глибокого інфільтративного ураження, тому мають бути ретельно проведені додаткові вагінальні та ректовагінальні обстеження з використанням, за потреби, розгорнутих методів візуалізації, таких як МРТ.

Висновки та зауваження

Можна зробити висновок, що трансвагінальне УЗД дозволяє як діагностувати ендометріому яєчнику, так і виключити її наявність. Єдиним недоліком є вірогідність пропуску невеликих ендометріом. Трансвагінальне УЗД при діагностиці ендометріозу яєчників меншою мірою залежить від виконавця процедури і може широко застосовуватись. Група з розробки настанов рекомендує клінічним лікарям ставити діагноз ендометріоз яєчника виходячи з останніх

опублікованих ультразвукових параметрів ендометріоми яєчників (Van Holsbeke, et al., 2010).

Рекомендації

Клінічним лікарям рекомендується проводити трансвагінальне ультразвукове дослідження для діагностики або виключення наявності ендометріоми яєчників (Moore, et al., 2002).	**A**

Група з розробки настанов рекомендує клінічним лікарям при постановці діагнозу ендометріома яєчника жінкам передклімактеричного віку користуватись такими параметрами ультразвукової діагностики: наявність дрібнодисперсного однорідного вмісту з середньою ехогенністю й від одного до чотирьох виявлених компартментів та відсутність папілярних утворень з виявленим кровотоком.	**GPP**

Література

Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D, Golding S and Kennedy S. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **20**:630–634.

Redwine DB. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertil Steril* 1999; **72**:310–315.

Van Holsbeke C, Van Calster B, Guerriero S, Savelli L, Paladini D, Lissoni AA, Czekierdowski A, Fischerova D, Zhang J, Mestdagh G et al. Endometriomas: their ultrasound characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **35**:730–740.

1.3.4 3D ехографія як метод діагностики ректовагінального ендометріозу

Клінічні дані

З метою оцінки 3D ехографії в діагностиці ректовагінального ендометріозу було проведене дослідження серії випадків, до якої увійшли 39 жінок з клінічними підозрами на ректовагінальний ендометріоз (Pascual, et al., 2010). Як золотий стандарт діагностики використовувалась лапароскопія з наявністю ознак ректовагінального ендометріозу за даними макроскопічного і мікроскопічного аналізу.

Поширеність ректовагінального ендометріозу склала 50%, чутливість методу (95% ДІ) становила 89,5% (73,3-94,5), специфічність 94,7% (78,6-99,7), LR+ 17,2 (2,51-115) і LR- 0,11 (0,03-0,41). Враховуючи передтестову вірогідність 50, отримуємо такі значення: 94 (для позитивного тесту) і 10 (для негативного).

Висновки та зауваження

Оскільки вивчалась тільки невелика серія випадків та враховуючи, той факт, що 3D ехографії притаманні всі проблеми, характерні для інших методів ультразвукової діагностики (залежність від виконавця), результати цього дослідження слід витлумачувати з обережністю, а діагноз «ректальний ендометріоз» виходячи з

даних тільки 3D ехографії може ставитись тільки високопрофесійними лікарями з УЗД діагностики.

Рекомендації

Клінічні лікарі повинні знати, що доцільність застосування 3D ехографії для діагностики ректовагінального ендометріозу остаточно не доведена (Pascual, et al., 2010).	**D**

Література

Pascual MA, Guerriero S, Hereter L, Barri-Soldevila P, Ajossa S, Graupera B and Rodriguez I. Diagnosis of endometriosis of the rectovaginal septum using introital three-dimensional ultrasonography. *Fertil Steril* 2010; **94**:2761–2765.

1.3.5 Магнітна резонансна томографія як метод діагностики перитонеального ендометріозу

Клінічні дані

Значення магнітної резонансної томографії (МРТ) як методу діагностики перитонеального ендометріозу оцінювалось Страттоном (Stratton) та колегами в ході вивчення серії випадків на 44 жінках з наявністю клінічних підозр на ендометріоз. Як золотий стандарт діагностики використовувалась лапароскопія з наявністю ознак ендометріозу за даними макроскопічного й мікроскопічного аналізу. Поширеність ендометріозу становила 86%, чутливість – 69%, специфічність – 75%, LR+ 2,76 і LR- 0,41. Відмічені показники відношення правдоподібності є досить низькими, щоб виправдати доцільність застосування МРТ для підтвердження або виключення діагнозу перитонеальний ендометріоз. Загалом, при порівнянні з результатами біопсії для кожної ураженої ділянки було встановлено, що діагностична чутливість МРТ становить 38%, а специфічність – 74% (Stratton, et al., 2003).

Висновки та зауваження

Автори дійшли висновку, що МРТ неприйнятна для підтвердження або спростування діагнозу перитонеальний ендометріоз. Крім цього, було відмічено, що МРТ не є економічним методом діагностики. Доцільність застосування МРТ при визначенні ступеня захворювання у жінок з глибоким ендометріозом обговорюється в пункті 1.3.7.

Рекомендації

Клінічні лікарі повинні знати, що доцільність застосування магнітної резонансної томографії (МРТ) для діагностики перитонеального ендометріозу остаточно не доведена (Stratton, et al., 2003).	**D**

Література

Stratton P, Winkel C, Premkumar A, Chow C, Wilson J, Hearns-Stokes R, Heo S, Merino M and Nieman LK. Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis. *Fertil Steril* 2003; **79**:1078–1085.

1.3.6 Біомаркери в діагностиці ендометріозу

Клінічні дані

Автором Мей (May) разом з колегами було проведено систематичний огляд досліджень з метою критичної оцінки клінічного значення маркерів, виявлених в тканині ендометрію, менструальній або матковій рідині, для неінвазійної діагностики ендометріозу. В усіх 182 дослідженнях ендометріоз підтверджувався даними візуального огляду та/або гістологічного дослідження після лапароскопіїї або лапаротомії й визначався як наявність перитонеальних вогнищевих уражень, ендометріоми та/або ректовагінальних ендометріоїдних гетеротопій (May, et al., 2011).

Автори дійшли до таких загальних висновків: 1) були виявлені дев'ять високоякісних досліджень, 2) результати 32 досліджень дозволяють розрахувати чутливість та специфічність маркерів, 3) найбільш перспективними маркерами були асоційовані з ділянками ендометріозу нервові волокна та молекули клітинного циклу і 4) хоча жоден з маркерів не дозволяв з впевненістю діагностувати ендометріоз, в деяких високоякісних дослідженнях було встановлено, що вивчення нервових волокон та молекул, задіяних в процесах контролю клітинного циклу, адгезії та ангіогенезу клітин, є перспективним напрямом подальших досліджень в сфері біомаркерів.

Сироватковий рівень антигену CA-125 в діагностиці ендометріозу

Було запропоновано використовувати показник сироваткового рівня антигену CA-125 як біомаркер захворювання. Автор Мол (Mol) з колегами (1998) виконали мета-аналіз з метою критичної оцінки клінічної значимості застосування концентрації CA-125 в сироватці як неінвазійного діагностичного маркеру ендометріозу (Mol, et al., 1998).

2131 пацієнткам була проведена процедура лапароскопії через наявні у них болі та/або безпліддя. Поширеність ендометріозу склала 19-86%. Чутливість становила 4-100%, специфічність – 38-100%, LR+ 2,8. Узагальнений графік залежності чутливості від частоти хибно позитивних висновків (крива ROC) показав низьку діагностичну ефективність.

Автори дійшли висновку, що згідно з даними кривих ROC, визначення сироваткового рівня антигену CA-125 для діагностики ендометріозу I/IV ступенів має низьку ефективність, а для діагностики ендометріозу III/IV ступенів - дещо вищу.

Незважаючи на недостатню діагностичну ефективність, автор Мол з колегами вважають за доцільне використовувати в стандартній практиці вимірювання рівня CA-125 у пацієнток з безпліддям, оскільки це дає можливість визначити підгрупу жінок, для яких може бути корисним проведення лапароскопії.

Іммунологічні біомаркери в діагностиці ендометріозу

Автором Мей (May) разом з колегами було проведено систематичний огляд з метою критичної оцінки клінічної значимості всіх запропонованих імунологічних біомаркерів ендометріозу, що містяться в сироватці, плазмі та сечі. В усіх 161 дослідженнях діагноз ендометріоз підтверджувався даними візуального та/або

гістологічного обстеження після лапароскопії або лапаротомії і визначався як наявність перитонеальних ендометріоїдних уражень, ендометріоми та/або ректовагінальних ендометріоїдних вузлів. В огляді не повідомляється про загальну кількість досліджених пацієнток, поширеність захворювання або чутливість та специфічність тестів, що застосовувались в окремих дослідженнях (May, et al., 2010).

Висновки та зауваження

Автори дійшли до таких загальних висновків: 1) було проведено недостатньо високоякісних досліджень з вивчення великої кількості пацієнток з чіткими клінічними проявами захворювання, 2) пошук дозволив ідентифікувати понад 200 досліджених можливих імунологічних біомаркерів, проте доцільність використання жодного з них в клінічній практиці остаточно не підтверджена.

Результати проведеного огляду дозволяють зробити висновок, що визначення сироваткового рівня CA-125 має обмежений діагностичний потенціал у випадку ендометріозу. В подальших дослідженнях може бути вивчено ефективність застосування цього маркеру у жінок з ендометріозом, в тому числі для прогнозування, визначення стадії захворювання, ідентифікації підгруп пацієнтів та диференціації з іншими аномаліями яєчників.

На цей час немає відомих імунологічних біомаркерів, за якими можна провести неінвазійну діагностику ендометріозу.

Рекомендації

Клінічним лікарям не рекомендується використовувати біомаркери, що містяться в тканині ендометрію, менструальній або матковій рідині, для діагностики ендометріозу (May, et al., 2011).	**A**

Клінічним лікарям не рекомендується використовувати імунологічні біомаркери, в тому числі CA-125, що містяться в плазмі, сечі або сироватці, для діагностики ендометріозу (May, et al., 2010, Mol, et al., 1998).	**A**

Література

May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH and Becker CM. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2010; **16**:651–674.

May KE, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH and Becker CM. Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers. *Hum Reprod Update* 2011; **17**:637–653.

Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, Bongers MY, van der Veen F and Bossuyt PM. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998; **70**:1101–1108.

1.3.7 Іригоскопія, трансвагінальне УЗД, трансректальне УЗД та МРТ як засоби визначення ступеня глибокого ендометріозу

При виникненні клінічних підозр на наявність глибокого ендометріозу, доцільно визначити ступінь захворювання. Основною проблемою є можливість

спрогнозувати до оперативного втручання, які пацієнти мають ураження стінок кишечника, сечового міхура або сечоводу.

Ключове питання

ЧИ МОЖНА ЗА ДОПОМОГОЮ СПЕЦІАЛЬНИХ МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ВИЗНАЧИТИ СТУПІНЬ ГЛИБОКОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ?

Клінічні дані

В шести когортних дослідженнях у 575 пацієнтів з впевненими підозрами на глибокий ендометріоз застосовувались декілька технологій у спробі спрогнозувати ураження кишечнику (іригоскопія, іригоскопія з подвійним контрастуванням, трансвагінальне УЗД, трансректальне УЗД) (Anaf, et al., 2009, Bergamini, et al., 2010, Faccioli, et al., 2008, Landi, et al., 2004, Ribeiro, et al., 2008, Savelli, et al., 2011).

Як золотий стандарт в цих дослідженнях використовувались лапароскопія та гістологічне дослідження видалених ендометріоїдних уражень стінок кишечнику. Оскільки не всім пацієнткам виконувалась резекція кишечнику, часткова дисекція або видалення ураження методом «shaving» (гоління) без повної резекції кишечнику, відповідно дані гістології теж були отримані не для всіх хворих, що знижує якість досліджень. Поширеність ураження стінок кишечнику становила від 48 до 100%. Чутливість, специфічність та прогностична цінність негативного і позитивного результатів, відмічених в різних дослідженнях, мають меншу достовірність через брак золотого стандарту гістології.

Результати згаданих досліджень не дають можливості отримати одностайний висновок стосовно того, з якою точністю передопераційна іригоскопія, трансвагінальне УЗД або трансректальне УЗД дозволяють діагностувати ураження стінок кишечнику у жінок з глибоким ендометріозом.

Значення МРТ для прогнозування ступеня глибокого ендометріозу вивчалось в проспективних (Abrao, et al., 2007) та ретроспективних (Bazot, et al., 2007, Chapron, et al., 2004) дослідженнях. Тільки одне дослідження проводилось за участі жінок з хірургічно підтвердженим ендометріозом (Chapron, et al., 2004). Показник LR+ становив 12,0-41,7, що свідчить про високу ефективність МРТ для виявлення інфільтрації глибокого ендометріозу в стінки кишечнику. Показник LR- знаходився в діапазоні від 0,1 до 0,2, що означає помірну ефективність обстеження для виключення наявності ректальної інфільтрації.

Щоб встановити ступінь захворювання, яке може бути мультифокальним, доцільно провести МРТ або УЗД (трансректальне і/або трансвагінальне і/або ренальне) в комплексі з іригоскопією або самостійно, в залежності від конкретних обставин.

Ендометріоз сечового міхура можна підозрювати за даними анамнезу пацієнтки і діагностувати за допомогою трансвагінального УЗД, переважно в стані заповненого міхура. Цілком вірогідно, що визначення ступеня ендометріозу сечового міхура залежить від розміру ендометріоїдних вузлів (Savelli, et al., 2009). При проведенні цистоскопії може бути взятий біоптат для гістологічного підтвердження діагнозу. Ендометріоз з поширенням на сечовід можна виявити на МРТ або КТ-урографії.

Висновки та зауваження

Отримані свідчення дозволяють зробити висновок, що методи візуалізації допомагають оцінити ступінь захворювання у жінок з глибоким ендометріозом. Оскільки основна мета полягає у визначенні ступеня захворювання з тим, щоб спрямувати подальшу тактику ведення пацієнток, вказані методи повинні вирізнятись не специфічністю, а чутливістю для діагностики ендометріозу.

Рекомендації

Якщо дані анамнезу або фізикального обстеження вказують на наявність ознак глибокого ендометріозу, Група з розробки настанов рекомендує клінічним лікарям оцінити інфільтративне ураження сечоводів, сечового міхура та кишечнику за допомогою додаткових методів візуалізації з метою розробки тактики подальшого ведення пацієнток.	**GPP**

Література

Abrao MS, Goncalves MO, Dias JA, Jr., Podgaec S, Chamie LP and Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod* 2007; **22**:3092–3097.

Anaf V, El Nakadi I, De Moor V, Coppens E, Zalcman M and Noel JC. Anatomic significance of a positive barium enema in deep infiltrating endometriosis of the large bowel. *World J Surg* 2009; **33**:822–827.

Bazot M, Bornier C, Dubernard G, Roseau G, Cortez A and Darai E. Accuracy of magnetic resonance imaging and rectal endoscopic sonography for the prediction of location of deep pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 2007; **22**:1457–1463.

Bergamini V, Ghezzi F, Scarperi S, Raffaelli R, Cromi A and Franchi M. Preoperative assessment of intestinal endometriosis: A comparison of transvaginal sonography with water-contrast in the rectum, transrectal sonography, and barium enema. *Abdom imaging* 2010; **35**:732–736.

Chapron C, Vieira M, Chopin N, Balleyguier C, Barakat H, Dumontier I, Roseau G, Fauconnier A, Foulot H and Dousset B. Accuracy of rectal endoscopic ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of rectal involvement for patients presenting with deeply infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; **24**:175–179.

Faccioli N, Manfredi R, Mainardi P, Dalla Chiara E, Spoto E, Minelli L and Mucelli RP. Barium enema evaluation of colonic involvement in endometriosis. *AJR Am J Roentgenol* 2008; **190**:1050–1054.

Landi S, Barbieri F, Fiaccavento A, Mainardi P, Ruffo G, Selvaggi L, Syed R and Minelli L. Preoperative double-contrast barium enema in patients with suspected intestinal endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004; **11**:223–228.

Ribeiro HS, Ribeiro PA, Rossini L, Rodrigues FC, Donadio N and Aoki T. Double-contrast barium enema and transrectal endoscopic ultrasonography in the diagnosis of intestinal deeply infiltrating endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; **15**:315–320.

Savelli L, Manuzzi L, Coe M, Mabrouk M, Di Donato N, Venturoli S and Seracchioli R. Comparison of transvaginal sonography and double-contrast barium enema for diagnosing deep infiltrating endometriosis of the posterior compartment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **38**:466–471.

Savelli L, Manuzzi L, Pollastri P, Mabrouk M, Seracchioli R and Venturoli S. Diagnostic accuracy and potential limitations of transvaginal sonography for bladder endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34**:595–600.

2. ЛІКУВАННЯ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ, ПОВ'ЯЗАНОГО З ЕНДОМЕТРІОЗОМ

Вступ

До основних проблем, пов’язаних з ендометріозом, належать болі та безпліддя, які можуть зустрічатись у пацієнток як окремо, так і в комплексі. В цьому розділі висвітлюється питання лікування болю, а розділ 3 присвячений лікуванню жінок, що переважно страждають на безпліддя.

Болі, пов’язані з ендометріозом, включають дисменорею, диспареунію, дизурію, дисхезію та тазові болі неменструального характеру, проте проведений пошук в літературі не обмежувався виключно цими термінами. Враховувалась також якість життя, хоча цей параметр оцінювався лише в незначній кількості досліджень.

Цей розділ з лікування больового синдрому, пов’язаного з ендометріозом, розбито на декілька частин, присвячених емпіричній терапії, медикаментозній терапії, хірургічному лікуванню, післяопераційній медикаментозній терапії (в тому числі з метою вторинної профілактики після оперативних втручань) та немедикаментозним стратегіям лікування.

Слід враховувати, що ендометріоз у значної кількості жінок є хронічним і невиліковним захворюванням. Методи лікування, запропоновані в цьому розділі, можуть забезпечити полегшення больових симптомів, однак після припинення терапії часто спостерігаються рецидиви цих симптомів.

2.1 Емпірична терапія больового синдрому

Частина цього розділу, що присвячена медикаментозній терапії, стосується жінок з больовими симптомами, спричиненими діагностованим ендометріозом. Дослідження, в яких вивчалось лікування больових симптомів у жінок без підтвердженого діагнозу ендометріоз, під час аналізу не враховувались. Проте, слід зазначити, що у жінок з тазовими болями, які супроводжуються значними підозрами на наявність ендометріозу, застосовують емпіричну терапію анальгетиками та гормональними препаратами без попереднього встановлення остаточного діагнозу за допомогою лапароскопії. Це частково зумовлене інвазійністю процедури лапароскопії та простотою призначення гормональних контрацептивів, що в будь-якому випадку застосовуються для попередження вагітності. Перед початком емпіричного терапії мають бути виключені інші причини виникнення тазових болів, наскільки це можливо. Традиційно, в разі неефективності призначеного медикаментозного чи гормонального лікування больового синдрому, з метою виключення або підтвердження ендометріозу (та, можливо, одночасного лікування) пацієнтці проводять лапароскопію. Однак терапевтична відповідь на гормональне лікування не завжди є індикатором наявності чи відсутності ендометріозу (Jenkins, et al., 2008, Ling, 1999). Також слід наголосити, що призначення пероральних контрацептивів підліткам з тазовими болями без підтвердження ендометріозу може сприяти ще більшому відстроченні часу діагностування захворювання. Побутують думки, що застосування пероральних контрацептивів у дівчат з приводу первинної дисменореї може вказувати на можливість виявлення в подальшому глибокого ендометріозу (Chapron, et al., 2011).

Рекомендації

Група з розробки настанов рекомендує клінічним лікарям надавати жінкам з симптомами, що можуть бути пов'язані з ендометріозом, всебічні консультації та призначати емпіричне лікування із застосуванням належних анальгетиків, прогестагенів, комбінованих гормональних контрацептивів або прогестагенів.	**GPP**

Література

Chapron C, Souza C, Borghese B, Lafay-Pillet MC, Santulli P, Bijaoui G, Goffinet F and de Ziegler D. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 2011; **26**:2028–2035.

Jenkins TR, Liu CY and White J. Does response to hormonal therapy predict presence or absence of endometriosis? *J Minim Invasive Gynecol* 2008; **15**:82–86.

Ling FW. Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. Pelvic Pain Study Group. *Obstet Gynecol* 1999; **93**:51–58.

2.2 Гормональні препарати для лікування болю, пов'язаного з ендометріозом

Ключове питання

НАСКІЛЬКИ ЕФЕКТИВНІ ГОРМОНАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ, ПОВ'ЯЗАНОГО З ЕНДОМЕТРІОЗОМ?

Ендометріоз вважається переважно естроген-залежним захворюванням. Відповідно, гормональну супресію можна вважати за привабливий засіб лікування як самого захворювання, так і його симптомів. Однак, незважаючи на встановлений факт, що комбіновані гормональні контрацептиви зменшують симптоми, пов'язані з ендометріозом, цілком вірогідно, що естрогенний компонент може маскувати ефект прогестину, зокрема шляхом активації захворювання.

Було проведено багато досліджень для порівняння різних засобів гормональної терапії. Більш ранні дослідження часто не передбачали застосування плацебо або участь контрольних груп (без лікування). Враховуючи те, що більшість засобів гормональної терапії показали однакову ефективність в лікуванні симптомів, пов'язаних з ендометріозом, в будь якому наступному дослідженні буде проблематично з етичної точки зору припинити лікування або використовувати плацебо. Всі гормональні препарати (як і інші лікарські засоби) мають побічні ефекти, проте їх тяжкість та переносимість можуть значно відрізнятись. Крім цього, між різними терапевтичними групами існують суттєві відмінності у витратах. Нарешті, не всі види болю однаково реагують на гормональну терапію. Відповідно всі вищезазначені фактори повинні враховуватись при призначенні гормональних препаратів жінкам, що мають больовий синдром, пов'язаний з ендометріозом.

Наразі в клінічній практиці застосовуються прогестагени, гормональні контрацептиви, антипрогестагени, агоністи ГнРГ та інгібітори ароматази. Більш докладно про ці речовини йтиметься далі. Були зібрані та проаналізовані дані щодо селективних модуляторів естрогенових рецепторів (SERM) та селективних

модуляторів прогестеронових рецепторів (SPRM), однак через брак свідчень про користь їх застосування в лікуванні больового синдрому при ендометріозі, згадані препарати докладно не описані в цьому документі. За відсутності остаточних доказів стосовно переваг одних методів лікування над іншими, важливо розуміти, що рішення в межах будь-якого плану лікування повинні прийматись індивідуально і що жінка може робити свідомий вибір виходячи з належного усвідомлення процесів, що відбуваються в її організмі.

Рекомендації

Клінічним лікарям рекомендується призначати гормональні засоби терапії [прогестагени (рівень А), антипрогестагени (рівень А), гормональні контрацептиви (рівень В)або агоністи ГнРГ (рівень А)] як однин з можливих варіантів лікування, оскільки вони призводять до зменшення больового синдрому, пов'язаного з ендометріозом (Vercellini, et al., 1993, Brown, et al., 2012, Brown, et al., 2010).	**A-B**

Група з розробки настанов рекомендує клінічним лікарям при призначенні гормональної терапії з приводу болів, пов'язаних з ендометріозом, враховувати побажання пацієнток, побічні ефекти, ефективність, вартість та доступність.	**GPP**

2.2.1 Прогестагени та антипрогестагени

Клінічні дані

В проведеному систематичному Кокранівському огляді вивчалась ефективність прогестагенів та антипрогестагенів в лікуванні больового синдрому, пов'язаного з ендометріозом (Brown, et al., 2012). Незважаючи на публікацію після закінчення пошуку в літературі, цей Кокранівський огляд замінює попередній огляд автора Ківз (Kives), в останній редакції від 2010р. (Kives, et al., 2000). До цього огляду авторами було включено депо-медроксіпрогестерону ацетат, ципротерону ацетат, медроксіпрогестерону ацетат, дезогестрел і дієногест, оскільки всі ці препарати вивчались в літературі як різні прогестагени для лікування ендометріозу. Гестринон був єдиним антипрогестагеном (речовина, що попереджує вироблення або використання клітинами прогестерону), виявленим авторами огляду, що вивчався як засіб лікування ендометріозу.

До огляду увійшли два рандомізовані контрольовані дослідження, в яких порівнювалось застосування прогестагенів з плацебо, та вісім досліджень з порівняння використання прогестагенів й інших методів лікування (два були присвячені депо прогестагенам, шість – пероральним прогестагенам). З двох досліджень, в яких порівнювалась терапія прогестагенами і плацебо, одне невелике дослідження продемонструвало суттєве покращення показників болю у жінок, що отримували прогестагени (медроксипрогестерону ацетат (МПА, 100 мг)) або даназол (200 мг тричі на добу протягом 6 місяців), на відміну від пацієнток з плацебо-групи. В другому дослідженні не відмічено жодного значного впливу на больовий синдром. В цьому дослідженні порівнювалось застосування протягом 12

днів 40 або 60 мг дидрогестерону з плацебо в лютеїновій фазі циклу у жінок з ендометріозом, що намагались завагітніти.

У восьми рандомізованих контрольованих дослідженнях прогестагени порівнювались з іншими методами лікування. Два з них були присвячені порівнянню ефективності дієногесту (2 мг) та агоністів гонадотропін рілізінг гормонів (Harada 2009,Strowitzki 2010). Автори дійшли висновку щодо співставної ефективності у відношенні зменшення больового синдрому та важкості ендометріозу (оцінка за шкалою ReAFS), меншій кількості побічних ефектів, пов'язаних з дефіцитом естрогенів у групі діеногеста.

Антипрогестаген гестринон вивчався в 4 рандомізованих контрольованих дослідженнях. Автор Хорнштейн (Hornstein) з колегами продемонстрував на прикладі 12 пацієнток, що пероральне застосування двічі на тиждень 1,25 мг або 2,5 мг гестринону має однакову ефективність, проте побічні реакції зустрічаються рідкіше в групі, що лікується нижчою дозою препарату. Застосування гестринону та даназолу порівнювалось в двох групах, італійській і британській. Під час лікування тазові болі й глибока диспареунія (перше дослідження), а також тазові болі й дисменорея (друге дослідження) однаково зменшились в обох групах. На тлі обох видів терапії відмічались тяжкі побічні ефекти і декілька пацієнтів покинули дослідження. Зрештою, в італійському багатоцентровому дослідженні проводилось порівняння застосування протягом 6 місяців перорального гестринону та внутрішньом'язового лейпроліду ацетату у жінок з тазовими болями, пов'язаними з ендометріозом. Обидва методи терапії виявились ефективними щодо зменшення дисменореї, глибокої диспареунії та неменструальних болів як під час лікування, так і впродовж 6 місяців подальшого спостереження.

Проведений огляд літературних джерел дозволив зробити висновок, що тривале застосування прогестагенів та тривале застосування гестринону є ефективними методами лікування больового синдрому, пов'язаного з ендометріозом.

В іншому Кокранівському огляді було узагальнено результати досліджень, в яких порівнювався пероральний даназол з плацебо або з відсутнім лікуванням та даназол з пероральним МПА або плацебо (Farquhar, et al., 2007). Учасниці п'яти досліджень відповідали критеріям для залучення, однак в трьох дослідженнях лікування застосовувалось додатково до хірургічної терапії. В двох дослідженнях, що залишились, можливе дублювання пацієнтів. Тривалість лікування в цих дослідженнях склала 6 місяців. У пацієнток в групах, що отримували даназол або МПА (в порівнянні з плацебо), через 6-12 місяців показники болів, пов'язаних з ендометріозом, болів в спині та дисхезії зменшились, однак відмічались значні побічні ефекти (такі як акне, набряк, кровомазання, збільшення маси тіла та м'язові судоми). В деяких країнах пероральна лікарська форма даназолу була вилучена з ринку через профіль побічних ефектів. Останні дослідження вказують на ймовірність кращої переносимості вагінальної форми даназолу.

В трьох дослідженнях вивчалась ефективність внутрішньоматкових систем з вивільненням левоноргестрелу (ЛНГ-ВМС) для лікування симптомів, пов'язаних з ендометріозом. До участі в першому рандомізованому контрольованому багатоцентровому дослідженні автором Петта (Petta) з колегами були рандомізовані 83 пацієнтки в групи, де застосовувались ЛНГ-ВМС або щомісячно

лейпроліду ацетат (Petta, et al., 2005). Через шість місяців на тлі обох методів лікування спостерігалось значне зменшення балів за шкалою візуальних аналогів болю (VAS) без будь-яких відмінностей між групами. Друге дослідження було переважно зосереджене на визначенні можливого впливу ЛНГ-ВМС на систему класифікації Американської спілки з репродуктивної медицини (ASRM), що здійснювалось за допомогою динамічної лапароскопії з використанням вищезазначених схем лікування (Gomes, et al., 2007). В дослідженні було також виявлено суттєве зменшення показників тазових болів через 6 місяців лікування, якщо порівнювати з вихідними рівнями, знову ж таки без будь-яких відмінностей між терапевтичними групами. Вказані автори опублікували ще одне дослідження за участі дещо більшої кількості пацієнток (Ferreira, et al., 2010). Як і в двох попередніх дослідженнях, в обох групах лікування спостерігалось зменшення показників тазових болів, без відмінностей між групами. Загалом, всі автори відмічають потенційну користь застосування внутрішньоматкових систем з вивільненням левоноргестрелу через більш сприятливий профіль побічних ефектів.

Висновки та зауваження

Існує достатньо свідчень щодо ефективності застосування прогестагенів та антипрогестагенів, в тому числі внутрішньоматкових систем з вивільненням левоноргестрелу, для зменшення больового синдрому у жінок з ендометріозом. Група з розробки настанов наголошує, що клінічні лікарі повинні враховувати профілі безпеки терапевтичних засобів, обираючи метод лікування для покращення якості життя жінки.

Що стосується застосування даназолу для лікування больового синдрому, пов’язаного з ендометріозом, Група з розробки настанов твердо переконана в тому, що за наявності інших засобів лікування, слід уникати призначення даназолу через тяжкі побічні ефекти, асоційовані з використанням цього препарату (акне, набряк, кровомазання, збільшення маси тіла, м’язові судоми).

Рекомендації

Для зменшення больового синдрому, пов’язаного з ендометріозом, клінічним лікарям рекомендується застосовувати як можливий варіант лікування прогестагени [дієногест, медроксипрогестерону ацетат (пероральний або депо), , ципротерону ацетат, норетистерону ацетат чи даназол] або антипрогестагени (гестринон) (Brown, et al., 2012).	**A**

Група з розробки настанов рекомендує клінічним лікарям при призначенні прогестагенів та антипрогестагенів враховувати профілі побічних реакцій цих препаратів, особливо незворотних (тромбоз, андрогенні побічні ефекти).	**GPP**

Клінічні лікарі можуть розглядати питання про призначення внутрішньоматкових систем з вивільненням левоноргестрелу, як одного з засобів зменшення больового синдрому, пов’язаного з	**B**

ендометріозом (Ferreira, et al., 2010, Gomes, et al., 2007, Petta, et al., 2005).	

Коментар робочої групи:
Станом на 01.01.2016 року лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами Даназол, Гестринон в Україні не зареєстровані.

Література

Davis L, Kennedy SS, Moore J and Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD001019.

Vercellini P, Barbara G, Somigliana E, Bianchi S, Abbiati A and Fedele L. Comparison of contraceptive ring and patch for the treatment of symptomatic endometriosis. Fertil Steril 2010; 93:2150–2161.

Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R and Crosignani PG. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. Fertil Steril 2003; 80:560–563.

Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M and Crosignani PG. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. Fertil Steril 1993; 60:75–79

2.2.2 Гормональні контрацептиви

Клінічні дані

В систематичному огляді вивчались результати чотирьох різних досліджень з використанням таблеток комбінованих пероральних контрацептивів (комбіновані ОСР), в яких порівнювалось застосування для лікування болів, пов'язаних з ендометріозом, 1) комбінованих ОСР і плацебо 2) комбінованих ОСР і відсутності лікування, 3) комбінованих ОСР та інших препаратів медикаментозної терапії (даназол, аналоги гонадотропін-рилізинг-гормону, прогестагени, антипрогестагени, внутрішньоматкові системи з вивільненням левоноргестрелу) та 4) комбінованих ОСР і методів консервативного хірургічного лікування (Davis et al, 2007).

Тільки в одному дослідженні порівнювалось використання аналогу ГнРГ гозереліну з низькодозовими комбінованими ОСР (20 мкг етинілестрадіолу, 150 мкг дезогестрелу) (Vercellini, et al., 1993). На тлі обох методів терапії в кінці 6-ти місячного періоду лікування було відмічене зниження неменструальних болів, диспареунії та дисменореї, в порівнянні з вихідним рівнем. Гозерелін виявився більш ефективним в зменшенні диспареунії, ніж ОСР, тоді як вплив обох препаратів на болі неменструального характеру не відрізнявся. Під час лікування гозереліном спостерігалась аменорея, відповідно не можна було порівняти результати проведеного лікування щодо дисменореї в обох терапевтичних групах.

В кінці 6-ти місячного періоду подальшого спостереження не спостерігалось жодних відмінностей в проявах дисменореї, неменструальних болів або диспареунії між пацієнтками, що лікувались низькодозовими комбінованими ОСР, та жінками, що отримували гозерелін. Крім цього, показники болю, зафіксовані на момент закінчення періоду спостереження, суттєво не відрізнялись від показників на вихідному рівні, крім випадків глибокої диспареунії у пацієнток, що лікувались гозереліном (поліпшення).

В одному проспективному дослідженні з оцінкою результатів за повідомленнями пацієнтів, вивчався вплив тривалого і циклічного застосування комбінованих ОСР (20 мкг етинілестрадіолу, 150 мкг дезогестрелу) (Vercellini, et al., 2003). П'ятдесяти жінкам, яким за останні 12 місяців було виконано хірургічне втручання з приводу ендометріозу і у яких спостерігались рецидиви дисменореї протягом понад 6 місяців, запропонували приймати ті самі таблетки комбінованого перорального контрацептиву безперервно впродовж невизначеного часу. У випадку тривалих (понад 7 днів) проривних кровотеч, жінкам радили призупинити лікування на один тиждень. Незважаючи на повідомлення про побічні ефекти помірного та тяжкого ступенів у 14% жінок, через 2 роки лікування 80% пацієнток були дуже задоволені або просто задоволені лікуванням.

Ті самі автори досліджували переносимість та ефективність контрацептивного вагінального кільця (15 мкг етинілестрадіолу і 120 мкг етоногестрелу – біологічно активного метаболіту дезогестрелу) та трансдермального пластиру (60 мкг етинілестрадіолу і 6 мг 17-деацетил норгестимату – основного активного метаболіту норгестимату) у жінок з рецидивуючими болями, пов'язаними з ендометріозом. Впродовж 12-ти місячного періоду дослідження, 36% жінок, що користувались вагінальним кільцем, і 61% пацієнток, що застосовували пластирі, вийшли з дослідження з різних причин, в тому числі через побічні реакції (переважно збільшення маси тіла, головні болі і метеоризм) та неефективність терапії, або контакт з ними був втрачений для проведення подальшого спостереження. Серед жінок, що продовжили участь в дослідженні, на тлі застосування обох методів лікування протягом 12 місяців відмічалось зниження дисменореї, диспареунії та хронічних тазових болів. По закінченню зазначеного періоду 71% пацієнток, що користувались вагінальним кільцем, і 48% жінок, що застосовували трансдермальний пластир, були задоволені лікуванням. Використання вагінального кільця дозволило суттєво знизити дисменорею переважно у жінок з ректовагінальною формою ендометріозу, якщо порівнювати з пацієнтками, які користувались пластиром (Vercellini, et al., 2010).

Висновки та зауваження

До Кокранівського огляду увійшло тільки одне виявлене дослідження з вивчення застосування гормональних контрацептивів для лікування больового синдрому при ендометріозі. Автори дослідження дійшли висновку, що використання цього низькодозового циклічного ОСР є ефективним засобом зменшення болів у пацієнток з ендометріозом, однак підкреслили, що розмір вибірки в їхньому дослідженні був обмеженим, а зібрані дані відповідають тільки 6-ти місячному періоду. Авторами також зазначається, що потужності проведеного ними

дослідження не дозволяли виявити незначні відмінності, що можуть існувати між ОСР і гозереліном. Результати одного дослідження продемонстрували корисність використання тривалої терапії комбінованими ОСР у пацієнток з дисменореєю. Група з розробки настанов відмітила, що незважаючи на обмежену кількість свідчень, ОСР широко застосовуються для лікування як больового симптому, пов'язаного з ендометріозом, так і болів у жінок з підозрами на ендометріоз. Це може бути зумовлене практичними перевагами ОСР, включаючи контрацептивний захист, безпеку тривалого застосування та забезпечення контролю менструального циклу.

Рекомендації

Клінічні лікарі можуть розглядати питання про призначення пацієнткам комбінованих гормональних контрацептивів, через їх здатність зменшувати пов'язані з ендометріозом диспареунію, дисменорею та неменструальні болі (Vercellini, et al., 1993).	**B**

Клінічні лікарі можуть розглядати питання про тривале застосування таблеток комбінованих пероральних контрацептивів у жінок, що страждають на дисменорею, пов'язану з ендометріозом (Vercellini, et al., 2003).	**C**

Клінічні лікарі можуть розглядати питання про застосування вагінальних контрацептивних кілець або трансдермальних (естроген/прогестин) пластирів для зменшення дисменореї, диспареунії та хронічних тазових болів, пов'язаних з ендометріозом (Vercellini, et al., 2010).	**C**

Література

Davis L, Kennedy SS, Moore J and Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD001019.

Vercellini P, Barbara G, Somigliana E, Bianchi S, Abbiati A and Fedele L. Comparison of contraceptive ring and patch for the treatment of symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2010; **93**:2150–2161.

Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R and Crosignani PG. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 2003; **80**:560–563.

Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M and Crosignani PG. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1993; **60**:75–79.

2.2.3 Агоністи ГнРГ

Клінічні дані

В Кокранівському огляді порівнювалось використання ГнРГ агоністів (аГнРГ) (в різних дозах і режимах та з різним способом застосування) з даназолом, внутрішньоматковим прогестагеном, плацебо та анальгетиками для полегшення больового синдрому, пов'язаного з ендометріозом (Brown, et al., 2010). Отримані результати свідчать, що агоністи ГнРГ є більш ефективними, ніж плацебо, проте

поступаються внутрішньоматковим системам з вивільненням левоноргестрелу та пероральному даназолу. В ході огляду було виявлено несприятливий профіль побічних ефектів аГнРГ в усіх дослідженнях. В одному дослідженні не спостерігалось відмінностей щодо впливу на дисменорею, тазові болі, чутливість та індурацію (затвердіння) між 3-місячним і 6-місячним режимами застосування аГнРГ (лейпролід), однак на тлі коротшого режиму відмічене зменшення диспареунії (Hornstein, et al., 1995). Агоністи ГнРГ виявляють однакову ефективність при застосуванні внутрішньом'язово, підшкірно або інтраназально. Обмежені дані свідчать про покращення якості життя у пацієнток, що отримували нафарелін інтраназально, в порівнянні з внутрішньом'язовим лейпролід ацетатом (Zhao, et al., 1999). Дослідження з порівняння застосування агоністів ГнРГ та анальгетиків відсутні.

Через типову наявність гіпоестрогенних побічних властивостей у всіх агоністів ГнРГ, робились спроби подолати цю проблему шляхом додавання естрогенів та/або прогестагенів чи тиболону до терапії агоністами ГнРГ (терапія прикриття). Це базується на концепції про межові значення, згідно з якою нижчі рівні естрогенів потрібні більше для захисту когнітивних функцій та функції кісткової тканини та уникнення/мінімізації симптомів менопаузи, таких як припливи, розлади сну, перепади настрою, ніж для активації ендометріоїдної тканини (Barbieri, 1992). В дослідженнях вивчалось наскільки така терапія прикриття зменшує побічні властивості і чи впливає вона на ефективність аГнРГ. В декількох дослідженнях повідомлялось про зниження побічних ефектів при додаванні естрогенів та/або прогестагенів до терапії аГнРГ на відміну від монотерапії аГнРГ: на тлі аГнРГ плюс МПА відмічене зменшення припливів та пітливості (Makarainen, et al., 1996), нафарелін в комбінації з норетистерону ацетатом (NEA 1,2 мг) спричиняв зменшення припливів жару та покращення контролю над кровотечами (Bergqvist, et al., 1997), гозерелін плюс тиболон призводив до зниження вазомоторних симптомів та кісткового метаболізму (Taskin, et al., 1997), а гозерелін в комбінації з кон'югованим естрогеном і МПА дозволив зменшити втрату кісткової маси (Moghissi, et al., 1998). В жодному з цих досліджень не повідомлялось про негативний вплив терапії прикриття на ефективність лікування за допомогою аГнРГ (в порівнянні з монотерапією аГнРГ). Однак, з огляду на брак масштабних рандомізованих контрольованих досліджень, залишається невизначеним, яку саме терапію прикриття можна рекомендувати жінкам з ендометріозом, що отримують аГнРГ.

Свідчення на користь ефективності аГнРГ в полегшенні больового синдрому, пов'язаного з ендометріозом, відсутні.

Висновки та зауваження

Можна зробити висновок, що агоністи ГнРГ, в комбінації з терапією прикриття або самостійно, є ефективним засобом зменшення болів, пов'язаних з ендометріозом, однак відомості про дозування або тривалість лікування обмежені. Не можна скласти рекомендацію на користь застосування якогось одного аГнРГ в порівнянні з іншим для полегшення больового синдрому, пов'язаного з ендометріозом. Свідчення на користь ефективності агоністів ГнРГ в полегшенні больового

синдрому, пов'язаного з ендометріозом, відсутні. Існують повідомлення про розвиток тяжких побічних ефектів на тлі аГнРГ, відповідно до призначення такого лікування питання побічних ефектів має бути обговорене з жінкою.

Рекомендації

Для зменшення больового синдрому, пов'язаного з ендометріозом, клінічним лікарям рекомендується застосовувати як можливий варіант лікування агоністи ГнРГ (нафарелін, лейпролід, бусерелін, гозерелін або трипторелін), хоча інформація про дозування та тривалість лікування є обмеженою (Brown, et al., 2010).	**A**

Клінічним лікарям рекомендується призначати гормональну терапію прикриття одночасно з початком терапії агоністами ГнРГ з метою попередження втрати кісткової маси та гіпоестрогенних симптомів під час лікування. Згідно з наявними даними, гормональна терапія прикриття не зменшує ефективність лікування, спрямованого на полегшення больового синдому. (Bergqvist, et al., 1997, Marakainen, et al., 1996, Moghissi, et al., 1998, Taskin, et al., 1997).	**A**

Група з розробки настанов рекомендує клінічним лікарям з особливою обережністю підходити до призначення агоністів ГнРГ молодим жінкам та підліткам, оскільки у згаданих пацієнток максимальна мінеральна щільність кісток може бути ще не досягнута.	**GPP**

Література

Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1992; **166**:740–745.

Bergqvist A, Jacobson J and Harris S. A double-blind randomized study of the treatment of endometriosis with nafarelin or nafarelin plus norethisterone. *Gynecol Endocrinol* 1997; **11**:187–194.

Brown J, Pan A and Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD008475.

Hornstein MD, Yuzpe AA, Burry KA, Heinrichs LR, Buttram VL, Jr. and Orwoll ES. Prospective randomized double-blind trial of 3 versus 6 months of nafarelin therapy for endometriosis associated pelvic pain. *Fertil Steril* 1995; **63**:955–962.

Mäkäräinen L, Rönnberg L and Kauppila A. Medroxyprogesterone acetate supplementation diminishes the hypoestrogenic side effects of gonadotropin-releasing hormone agonist without changing its efficacy in endometriosis. *Fertil Steril* 1996; **65**:29–34.

Moghissi KS, Schlaff WD, Olive DL, Skinner MA and Yin H. Goserelin acetate (Zoladex) with or without hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1998; **69**:1056–1062.

Parazzini F, Di Cintio E, Chatenoud L, Moroni S, Ardovino I, Struzziero E, Falsetti L, Bianchi A, Bracco G, Pellegrini A et al. Estroprogestin vs. gonadotrophin agonists plus estroprogestin in the treatment of endometriosis-related pelvic pain: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; **88**:11–14.

Taskin O, Yalcinoglu AI, Kucuk S, Uryan I, Buhur A and Burak F. Effectiveness of tibolone on hypoestrogenic symptoms induced by goserelin treatment in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1997; **67**:40–45.

Zhao SZ, Kellerman LA, Francisco CA and Wong JM. Impact of nafarelin and leuprolide for endometriosis on quality of life and subjective clinical measures. *J Reprod Med* 1999; **44**:1000–1006.

Коментар робочої групи
Станом на 01.01.2016 лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами Нафарелін, Бусерелін в Україні не зареєстровані.

2.2.4 Інгібітори ароматази

Незважаючи на те, що свідчення стосовно підвищення експресії ароматази Р450 в ендометріоїних тканинах залишаються суперечливими, проводилось вивчення застосування інгібіторів ароматази (ІА) для лікування больового синдрому у жінок передклімактеричного віку з ендометріозом.

Клінічні дані

В двох систематичних оглядах вивчалась ефективність інгібіторів ароматази в лікуванні больового синдрому, пов'язаного з ендометріозом (Ferrero, et al., 2011, Nawathe, et al., 2008). Автором Навате (Nawathe) з колегами було ідентифіковано п'ять досліджень, в чотирьох з яких була продемонстрована суттєва користь від застосування інгібіторів ароматази для полегшення болів, пов'язаних з ендометріозом. Однак в ході огляду були виявлені тільки дослідження з невеликими кількостями учасників і лише одне рандомізоване контрольоване дослідження.

Нещодавно Ферреро (Ferrero) з колегами було проведено інший систематичний огляд, до якого увійшли сім досліджень, в тому числі два дослідження, проведені авторською групою. Мінімальна кількість суб'єктів в кожному дослідженні становила 10 осіб. В ході систематичного огляду було встановлено, що лікування пероральним летрозолом плюс норетистерону ацетат (NEA) або дезогестрел, анастрозол (вагінальні супозиторії по 250 мкг щодня чи перорально по 1 мг щодня) в комбінації з таблетками перорального контрацептиву призводить до значного зменшення больового синдрому, пов'язаного з ендометріозом, у жінок передклімактеричного віку. Подібні результати можна очікувати при застосуванні летрозолу плюс NEA або триптотрелін, хоча летрозол в комбінації з трипторелін спричиняв більше побічних ефектів, ніж в комбінації з норетистерону ацетатом. Автори дійшли висновку, що інгібітори ароматази потребують вивчення в тривалому режимі застосування з метою перевірки, чи мають ці препарати переваги в порівнянні з наявними зараз засобами ендокринної терапії щодо полегшення болів, побічних ефектів та задоволення пацієнток лікуванням.

Інгібітори ароматази відсутні на ринках деяких країн (навіть з призначенням не по зареєстрованим показанням). Найпоширеніші інгібітори ароматази третього покоління, летрозол і анастрозол, є зворотними інгібіторами ферменту ароматаза, що конкурують з андрогенами за місця зв'язування з ароматазою. Побічні реакції за своїм характером мають переважно гіпоестрогенне походження та включають сухість піхви, припливи жару і зниження мінеральної щільності кісток. З огляду на здатність пригнічувати негативний зворотній зв'язок, спричинений естрогенами, на рівні осі гіпоталамус-гіпофіз, інгібітори ароматази застосовуються для індукції овуляції. Можливим ускладненням такої терапії є більша частота багатоплідних

вагітностей. Попередні повідомлення про підвищення ризику серцево-судинних розладів не знайшли доказів.

Висновки та зауваження

Докази представлені результатами двох нещодавно проведених систематичних оглядів, в яких вивчались переважно нерандомізовані контрольовані дослідження та звіти про клінічні випадки і було виявлено значне дублювання даних досліджень, що увійшли до оглядів. Автори обох оглядів дійшли висновків, що наявні свідчення мають помірну якість, а дані про наслідки тривалого застосування інгібіторів ароматази є обмеженими.

Всі свідчення виходять з результатів досліджень, проведених за участі жінок з ректовагінальним ендометріозом або жінок із формами захворювання, рефрактерними до попередньої хірургічної та медикаментозної терапії. Враховуючи тяжкі побічні ефекти (сухість піхви, припливи жару, зниження мінеральної щільності кісток), інгібітори ароматази можуть призначатись пацієнткам тільки в разі неефективності всіх інших засобів медикаментозної або хірургічної терапії.

Крім цього, системний огляд з цього питання проводився на базі даних немасштабних досліджень та повідомлень про клінічні випадки. Відповідно, рівень доказовості знижено до В.

Рекомендації

У жінок з болями, спричиненими ректовагінальним ендометріозом, рефрактерним до інших засобів медикаментозного або хірургічного лікування, клінічні лікарі можуть розглянути можливість призначення інгібіторів ароматази в комбінації з таблетками перорального контрацептиву, прогестагенами або аналогами ГнРГ, через їх здатність зменшувати больовий синдром, пов'язаний з ендометріозом (Ferrero, et al., 2011, Nawathe, et al., 2008).	**B**

Література

Ferrero S, Gillott DJ, Venturini PL and Remorgida V. Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol* 2011; **9**:89.

Nawathe A, Patwardhan S, Yates D, Harrison GR and Khan KS. Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. *BJOG* 2008; **115**:818–822.

Коментар робочої групи

Станом на 01.01.2016 серед зареєстрованих в Україні лікарських засобів із фармакотерапевтичної групи інгібітори ароматази (летрозол, анастрозол, екземестан) в інструкціях для медичного застосування, затверджених МОЗ України, відсутні показання ендометріо як для монотерапії, так і в комбінації з іншими препаратами..

2.3 Анальгетики для лікування болю, пов’язаного з ендометріозом

Біль є основним симптомом ендометріозу. Дослідження показали підвищення рівня простагландину в перитонеальній рідині та тканинах ендометрію у жінок з ендометріозом. Завдяки цьому нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) широко застосовуються в клінічній практиці як знеболювальні засоби. Існують належні докази на користь використання НПЗП при первинній дисменореї (Marjoribanks, et al., 2010). В цьому розділі розглядатимуться наявні дані щодо ефективності НПЗП при болях, пов'язаних з ендометріозом.

Ключове питання

НАСКІЛЬКИ ЕФЕКТИВНІ АНАЛЬГЕТИКИ ДЛЯ ПОЛЕГШЕННЯ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ, ПОВ'ЯЗАНОГО З ЕНДОМЕТРІОЗОМ?

Клінічні дані

Було проведено тільки два дослідження з вивчення ефективності застосування НПЗП для полегшення болів, пов'язаних з ендометріозом. В систематичному огляді були виділені три дослідження, проте одне довелось виключити з огляду через недоліки в методиці проведення, а інше - оскільки досліджуваний препарат було вилучено з ринку (Allen, et al., 2009). Отже, до огляду увійшли результати тільки одного перехресного дослідження в двох періодах з двома схемами лікування, в якому порівнювалось застосування напроксен натрію (275 мг, 4 рази на добу) та плацебо (4 рази на добу) у 24 жінок з ендометріозом II-IV ступеню (загальна тривалість – 4 місяці) (Kauppila and Ronnberg, 1985). Після закінчення кожного менструального циклу в обох групах лікування за допомогою анкет, що самостійно заповнювались пацієнтками, дослідники оцінювали полегшення болю або потребу в призначенні додаткових знеболювальних засобів. Автори огляду дійшли висновку, що представлені докази не дозволяють впевнено стверджувати, що НПЗП (напроксен натрій) є ефективним засобом лікування больового синдрому, спричиненого ендометріозом (Allen, et al., 2009).

В одному дослідженні, яке не увійшло до систематичного огляду, порівнювались результати застосування перорального інгібітора циклооксигенази (ЦОГ)-2 (рофекоксиб) протягом 6 місяців у 28 пацієнтів з даними в контрольній групі (Cobellis, et al., 2004). Автори повідомили про значне зменшення дисменореї, диспареунії та хронічних тазових болів в групі, що отримувала інгібітор ЦОГ-2, через 6 місяців після закінчення лікування, в порівнянні з даними в плацебо-групі ($p<0,001$). Жодних побічних ефектів не відмічено.

Наскільки нам відомо, інші дослідження з вивчення ефективності застосування анальгетиків (парацетамол, аспірин, ібупрофен, інгібітори циклооксигенази, кодеїн, петидін, наркотичні речовини, десенсибілізатори дентину, морфін) для лікування болів, пов'язаних з ендометріозом, не проводились.

Висновки та зауваження

Незважаючи на широке застосування як терапії першої лінії при болях, спричинених ендометріозом, фактично свідчення на користь використання НПЗП при ендометріозі відсутні, крім одного дослідження, опублікованого в 1985 р. В більш пізньому дослідженні вивчалось застосування інгібітору ЦОГ-2

рофекоксибу, однак цей препарат було вилучено з ринків у деяких європейських країнах через тяжкі побічні ефекти. Однак сприятливий впив НПЗП на первинну дисменорею доведено численними свідченнями (Marjoribanks, et al., 2010).

Що стосується пацієнтів, лікарі повинні обговорювати застосування НПЗП для лікування больового синдрому з жінками, звертаючи особливу увагу пацієнток на певні побічні ефекти, що пов'язуються з частим використанням НПЗП, в тому числі пригнічення овуляції, ризик виникнення виразок шлунку та серцево-судинних розладів (Duffy and Stouffer, 2002, McGettigan and Henry, 2013).

Підводячи висновки, слід підкреслити, що ефективність НПЗП (напроксен) в лікуванні дисменореї, пов'язаної з ендометріозом, остаточно не доведено з огляду на брак відповідних досліджень. Незважаючи на це, Група з розробки настанов склала наступні рекомендації, виходячи з відомих свідчень про користь застосування НПЗП при первинній дисменореї.

Рекомендації

Група з розробки настанов рекомендує клінічним лікарям враховувати можливість застосування НПЗП або інших анальгетиків для зменшення болів, пов'язаних з ендометріозом.	**GPP**

Література

Allen C, Hopewell S, Prentice A and Gregory D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD004753.

Cobellis L, Razzi S, De Simone S, Sartini A, Fava A, Danero S, Gioffrè W, Mazzini M and Petraglia F. The treatment with a COX-2 specific inhibitor is effective in the management of pain related to endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; **116**:100–102.

Duffy DM and Stouffer RL. Follicular administration of a cyclooxygenase inhibitor can prevent oocyte release without alteration of normal luteal function in rhesus monkeys. *Hum Reprod* 2002; **17**:2825–2831.

Kauppila A and Rönnberg L. Naproxen sodium in dysmenorrhea secondary to endometriosis. *Obstet Gynecol* 1985; **65**:379–383.

Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C and Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD001751.

McGettigan P and Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS Med* 2013; **10**:e1001388.

2.4 Хірургічні методи лікування болю, пов'язаного з ендометріозом

Вступ

Протягом тривалого часу хірургічне лікування – видалення ендометріоїдних гетеротопій, розділення злукових утворень та руйнування нервових структур – було важливою складовою терапії ендометріозу. Раніше хірургічне лікування здійснювались шляхом відкритого оперативного втручання, тоді як в останні десятиліття набула більшого поширення лапароскопія. Видалення вогнищ ендометріозу можна виконати за допомогою резекції, діатермокоагуляції або абляції/вапоризації. Розділення злукових утворень проводиться з метою

відновлення нормальної анатомії малого тазу, а руйнування нервових структур тазу – для покращення контролю над болем.

Ключове питання

ЧИ Є ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ЕФЕКТИВНИМ ЗАСОБОМ ПОЛЕГШЕННЯ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ, ПОВ'ЯЗАНОГО З ЕНДОМЕТРІОЗОМ?

2.4.1 Хірургічні методи лікування болю, пов'язаного з ендометріозом

Клінічні дані

За даними нерандомізованого звіту, лапароскопія і лапаротомія мають однакову ефективність в лікуванні хронічних тазових болів, пов'язаних з тяжким ендометріозом (Crosignani, et al., 1996). Проводилось порівняння ефективності лапароскопічних методів лікування ендометріозу з діагностичною лапароскопією та медикаментозною терапією. В Кокранівському огляді було узагальнено результати 5 рандомізованих контрольованих досліджень з порівняння хірургічного лікування ендометріозу з самостійною діагностичною лапароскопією або медикаментозною терапією (Jacobson, et al., 2009). Автори огляду виявили значні позитивні наслідки лапароскопічної хірургії через 6 і 12 місяців після операції, хоча через 3 місяці значних відмінностей не спостерігалось. В п'яти дослідженнях, що увійшли до огляду, як методи лікування використовувались резекція, коагуляція або лазерна вапоризація ендометріоїдних уражень. Дослідження під керівництвом Саттона (Sutton) також включало застосування в одній терапевтичній групі лапароскопічної абляції матково-крижового нерву (LUNA) на додаток до лазерного випарювання ендометріоїдних гетеротопій та розділення злукових утворень (Sutton, et al., 1994). Слід зазначити, що кількість пацієнток з тяжким ендометріозом в зазначених дослідженнях була порівняно невеликою. В дослідженнях, що увійшли до огляду, не було відмічено жодних серйозних ускладнень.

Висновки та зауваження

Лапароскопія і лапаротомія виявляють однакову ефективність в лікуванні болю, пов'язаного з ендометріозом. Оперативна лапароскопія (резекція/абляція), на відміну від виключно діагностичної, є більш ефективною для лікування тазових болів, спричинених ендометріозом на різних стадіях. Зазвичай лапароскопія асоціюється з меншою болісністю, коротшим терміном перебування в лікарні, швидшим одужанням і кращими естетичними результатами, тому, як правило, їй віддають перевагу перед відкритими оперативними втручанням. В разі відсутності відповідного досвіду проведення лапароскопії, пацієнтка має бути направлена до спеціалізованого компетентного центру.

Рекомендації

При виявленні ендометріозу під час лапароскопії, клінічним лікарям рекомендується провести хірургічне лікування ендометріозу, оскільки цей метод («побачити й пролікувати») дозволяє ефективно зменшити	**A**

болі, пов'язані з ендометріозом (Jacobson, et al., 2009).	

Література

Crosignani PG, Vercellini P, Biffignandi F, Costantini W, Cortesi I and Imparato E. Laparoscopy versus laparotomy in conservative surgical treatment for severe endometriosis. *Fertil steril* 1996; **66**:706–711.

Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Koninckx PR and Garry R. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD001300.

Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N and Haines P. Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. *Fertil steril* 1994; **62**:696–700.

2.4.2 Абляція чи резекція ендометріоїдних гетеротопій

Клінічні дані

Невелике рандомізоване контрольоване дослідження показало, що резекція і абляція однаково поліпшують тазові болі, пов'язані з легким ендометріозом (Wright, et al., 2005). В одному з останніх рандомізованих контрольованих досліджень за участі жінок з різними ступенями ендометріозу було доведено, що абляція за ефективністю аналогічна резекції (Healey, et al., 2010). Однак в цьому дослідженні не зазначалось як саме проводилась абляція або резекція і як лікувались кісти яєчників. Крім того, у пацієнток в групі, де застосовувалась резекція, були вищі бали за системою класифікації ступенів захворювання Американського товариства фертильності (AFS).

Висновки та зауваження

Абляція і резекція перитонеальних уражень вважаються однаково ефективними засобами лікування болю, пов'язаного з ендометріозом. Однак такий висновок підтверджується результатами одного невеликого дослідження і одного дещо більшого, проте з неналежним дизайном, тому повинен розглядатись з обережністю. Переважним є використання резекції ендометріоїдних уражень через можливість отримання зразків для гістологічного дослідження. Крім того, аблятивні методи ймовірніше за все не підходять для лікування поширених форм ендометріозу з глибокою інфільтрацією.

Рекомендації

Клінічні лікарі можуть розглядати застосування як абляції, так і резекції перитонеального ендометріозу з метою зменшення пов'язаного з ним болю (Healey, et al., 2010, Wright, et al., 2005).	**C**

Література

Healey M, Ang WC and Cheng C. Surgical treatment of endometriosis: a prospective randomized double-blinded trial comparing excision and ablation. *Fertil Steril* 2010; **94**:2536–2540.

Wright J, Lotfallah H, Jones K and Lovell D. A randomized trial of excision versus ablation for mild endometriosis. *Fertil Steril* 2005; **83**:1830–1836.

2.4.3 Хірургічне руйнування нервових структур тазу

Клінічні дані

Ефективність хірургічного руйнування нервових структур тазу при функціональній та вторинній дисменореї вивчалась в Кокранівському огляді, до якого увійшли 6 рандомізованих контрольованих досліджень за участі жінок з ендометріозом (Proctor, et al., 2005). Три із зазначених досліджень були присвячені оцінці ефективності лапароскопічної абляції матково-крижового нерву (LUNA) одночасно з консервативною лапароскопічною хірургією з приводу ендометріозу. В інших трьох вивчалась ефективність пресакральної нейректомії (PSN) (у двох дослідженнях - під час лапаротомії, і в одному дослідженні - під час лапароскопії) на додаток до консервативного хірургічного лікування ендометріозу. Рандомізовані контрольовані дослідження із застосуванням LUNA показали, що ця методика, як доповнення до консервативної хірургічної терапії, не надає жодної додаткової користі, про що свідчили дані, зібрані через рік після операції. Аналіз, проведений через 6 місяців, також не виявив жодних нових переваг, однак включав одне додаткове дослідження за участі пацієнток з фібромами. Було відмічено суттєвий позитивний вплив PSN через 6 місяців (1 рандомізоване контрольоване дослідження) і 12 місяців (2 рандомізованих контрольованих дослідження) після процедури. Однак PSN асоціюється з підвищеним ризиком побічних ефектів, таких як кровотечі, закріп, імперативні потяги до сечовиділення та безболісний перший етап пологів (Proctor, et al., 2005). Зібрані дані вказують, що PSN може бути ефективним тільки в разі болів в середній частині живота.

Висновки та зауваження

Можна зробити висновок про недоцільність застосування LUNA додатково до консервативного хірургічного втручання з приводу ендометріозу, оскільки цей метод не забезпечує жодних додаткових переваг перед простим хірургічним втручанням (Proctor, et al., 2005).

PSN доцільно використовувати додатково до консервативної лапароскопічної хірургії при лікуванні болів в середній частині живота, спричинених ендометріозом, однак слід відмітити, що проведення PSN вимагає високої ступені майстерності і пов’язується з підвищеним ризиком розвитку побічних ефектів, таких як кровотечі, закріп, імперативні потяги до сечовиділення та безболісний перший етап пологів.

Рекомендації

Клінічним лікарям не рекомендується проводити лапароскопічну абляцію матково-крижового нерву (LUNA) додатково до консервативного оперативного втручання для зменшення болю, пов’язаного з ендометріозом (Proctor et al., 2005).	**A**

Клінічні лікарі повинні знати, що пресакральна нейректомія (PSN), яка проводиться додатково до консервативної хірургії, є ефективним засобом зменшення болю в середній частині живота, спричиненого	**A**

ендометріозом, проте вимагає високого ступеня майстерності виконавця і є потенційно небезпечною процедурою (Proctor et al., 2005).	

Література

Proctor M, Latthe P, Farquhar C, Khan K and Johnson N. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001896. [Edited (no change to conclusions), published in Issue 11, 2010.]

2.4.4 Хірургічні методи лікування болю, пов'язаного з ендометріозом яєчників

Клінічні дані

В Кокранівському огляді, що його проводив автор Харт (Hart) з колегами, вивчались два рандомізованих контрольованих дослідження з порівняння лапароскопічної резекції ендометріоїдних кіст яєчника (3 см або більше) і дренування та коагуляція за допомогою біполярної електрохірургії (Alborzi, et al., 2004, Beretta, et al., 1998, Hart, et al., 2008). Обидва дослідження продемонстрували нижчу частоту рецидивів дисменореї та диспареунії після цистектомії в порівнянні з тільки дренуванням та коагуляцією. Після застосування резекції, повторна поява кіст спостерігалась рідкіше. Необхідність в проведенні додаткового хірургічного втручання і рецидиви болів неменструального характеру були маловірогідними після цистектомії.

В одному з останніх рандомізованих контрольованих досліджень, яке не увійшло до Кокранівського огляду, проводилось порівняння ефективності цистектомії та CO_2 лазерної вапоризації. Було встановлено, що при лазерній вапоризації час до виникнення повторних кіст є коротшим, ніж при цистектомії, і найбільше рецидивів кіст спостерігається не через 60 місяців після процедури, а через 12 (Carmona, et al., 2011).

В іншому нещодавно проведеному рандомізованому контрольованому дослідженні порівнювалось застосування прямого стрипінгу ендометріоми в початковому місці злукові утворення та циркулярної резекції в первинному місці злукові утворення з наступним стрипінгом (Mossa, et al., 2010). Це дослідження показало, що циркулярна резекція в первинному місці зрощення з наступним стрипінгом проводиться швидше, має коротший час до відновлення гемостазу і вищу частоту повної резекції. Однак кількість рецидивів після згаданих двох процедур не відрізняється. Середній розмір кіст був більшим в групі, де проводилось пряме вилущення, однак з огляду на нечітке маскування, результати мають тлумачитись з обережністю. Повідомлялось, що ризик пригнічення функції яєчників після видалення двосторонньої ендометріоми яєчників становить 2,4% (Busacca, et al., 2006).

Висновки та зауваження

У жінок з ендометріомою яєчників (≥3см) цистектомія є більш ефективною, ніж дренування та коагуляція, що стосується частоти розвитку рецидивів болів, пов'язаних з ендометріозом, та рецидивів ендометріоми. Цистектомія, можливо, є

ефективнішою за CO_2 лазерну вапоризацію у жінок з ендометріомою яєчників (≥3см) щодо ризику рецидивів ендометріоми.

Незважаючи на те, що три рандомізованих контрольованих дослідження, на базі яких складено рекомендації в цьому розділі (Alborzi, et al., 2004, Beretta, et al., 1998, Carmona, et al., 2011), включали пацієнток з ендометріомами розміром 3 см і більше, виходячи з даних досліджень, що увійшли до пункту 2.4a (Jacobson, et al., 2009), у випадку менших ендометріом також рекомендується застосовувати хірургічні методи терапії з метою лікування больового синдрому. Зважаючи на вірогідну більшу ефективність резекції в порівнянні з дренуванням та коагуляцією/абляцією, слід враховувати можливість виникнення труднощів при видаленні ендометріом дуже малих розмірів, через брак чіткого хірургічного плану.

Рекомендації

Клінічним лікарям при виконанні хірургічних втручань у жінок з ендометріомою яєчників рекомендується проводити цистектомію замість дренування та коагуляції, оскільки ця процедура дозволяє зменшити болі, пов'язані з ендометріозом.	**A**

У жінок з ендометріомою яєчників клінічним лікарям доцільно проводити цистектомію замість CO_2 лазерної вапоризації через меншу частоту рецидивів ендометріоми, що спостерігається на тлі цієї процедури (Carmona, et al., 2011).	**B**

Література

Alborzi S, Momtahan M, Parsanezhad ME, Dehbashi S, Zolghadri J and Alborzi S. A prospective, randomized study comparing laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration and coagulation in patients with endometriomas. Fertil Steril 2004; 82:1633–1637.

Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, Busacca M, Zupi E and Bolis P. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. Fertil Steril 1998; 70:1176–1180.

Busacca M, Riparini J, Somigliana E, Oggioni G, Izzo S, Vignali M and Candiani M. Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. Am J Obstet Gynecol 2006; 195:421–425.

Carmona F, Martínez-Zamora MA, Rabanal A, Martínez-Román S and Balasch J. Ovarian cystectomy versus laser vaporization in the treatment of ovarian endometriomas: a randomized clinical trial with a five-year follow-up. Fertil Steril 2011; 96:251–254.

Hart RJ, Hickey M, Maouris P and Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. Cochrane Database Syst Rev 2008:CD004992. [Edited (no change to conclusions), published in Issue 5, 2011.]

Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Koninckx PR and Garry R. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD001300.

Mossa B, Ebano V, Tucci S, Rega C, Dolce E, Frega A and Marziani R. Laparoscopic surgery for the management of ovarian endometriomas. Med Sci Monit 2010; 16:MT45–50.

2.4.5 Хірургічні методи лікування болю, пов'язаного з глибоким ендометріозом

Клінічні дані

Глибокий ендометріоз може проникати під очеревину та локалізуватися на матково-крижових зв'язках, стінках тазу, ректовагінальній перетинці, піхві, кишечнику, сечовому міхурі чи сечоводах. Зазвичай видалення цих гетеротопій проводиться під час хірургічного лікування. Глибокий ендометріоз нерідко поширюється на товсту та пряму кишку. В цьому випадку лікування передбачає проведення поверхневої процедури "shaving", дисковидної резекції та сегментарної резекції кишки з метою видалення ендометріоїдних вузлів. Починаючи з кінця 1980-х років, було опубліковано велику кількість описів клінічних випадків із застосуванням зазначених методів. В систематичному огляді, проведеному автором Мойлеман (Meuleman) з колегами, вивчалось 49 документів, присвячених цій темі, в тому числі щодо використання лапароскопічних, лапаротомічних, трансвагінальних та комбінованих підходів. Авторами огляду встановлено, що в більшості досліджень повідомлялось про зменшення болів та покращення якості життя, при цьому частота ускладнень складала 0-3%, а частота рецидивів – 5-25%. Однак при проведенні огляду було відмічено, що в переважній більшості дані збирались ретроспективно і застосовувались різноманітні дизайни досліджень і методи звітності. Зважаючи на неможливість порівняння різних хірургічних технік, було складено контрольний перелік з метою стандартизації звітів досліджень із застосуванням хірургічних методів лікування з приводу глибоко-інфільтративного ендометріозу (Meuleman, et al., 2011b).

В іншому системному огляді, проведеному Де Чікко (De Ciccо) разом з колегами, розглядались 34 статті, присвячені процедурі резекції кишки при колоректальному ендометріозі. Автори огляду виявили відмінні показники полегшення болю в більшості досліджень і дійшли висновку, що сегментарна резекція при глибокому ендометріозі з поширенням на товсту і пряму кишки є методом, прийнятним для широкого застосування. Рішення про використання резекції приймається, скоріше, виходячи з переваг, а не на базі даних; частота розвитку ускладнень була такою ж, як і при резекціях, виконаних в інших показаннях, а свідчення про сексуальну дисфункцію виявились недостатніми. Автори висунули припущення, що для проведення мета-аналізу спеціалізовані журнали повинні запровадити стандартний метод повідомлення про показання, хірургічні техніки, результати, розміри та

локалізацію вузлів. Широке застосування резекції кишок може бути зумовлене наявністю хірургів, що мають досвід виконання резекції для лікування онкологічних захворювань (De Cicco, et al., 2011).

Відносно невелике рандомізоване контрольоване дослідження (26 пацієнтів в кожній групі) показало, що лапароскопія має таку саму ефективність, як і лапаротомія стосовно полегшення больових симптомів та покращення якості життя в разі виконання резекції колоректального ендометріозу. Крім цього, в ході аналізу даних в підгрупах було встановлено, що незапланована вагітність траплялась тільки в групі пацієнток, яким проводилась процедура лапароскопії (Darai, et al., 2010, Darai, et al., 2011).

Хірургічне лікування глибокого ендометріозу є прийнятним і ефективним методом, однак пов'язується зі значною частотою виникнення ускладнень, особливо при необхідності проведення втручання на прямій кишці. Згідно з повідомленнями, загальна частота інтраопераційних ускладнень становить 2,1%, а післяопераційних – 13,9% (9,5% - незначні ускладнення, 4,6% - тяжкі ускладнення) (Kondo, et al., 2011). Тривають суперечки щодо показань до застосування так званого методу «збривання» (shaving) для видалення вузлів, як альтернативи сегментарній резекції (Donnez and Squifflet, 2010, Meuleman, et al., 2011a).

Частота рецидивів після хірургічного лікування колоректального ендометріозу в дослідженнях з періодом подальшого спостереження понад 2 роки склала 5-25% (Meuleman, et al., 2011b), при цьому рецидиви відмічались частіше в дослідженнях, що повідомляли про симптомні прояви, ніж в дослідженнях з гістологічно доведеними рецидивами (De Cicco, et al., 2011).

Хірургічні методи лікування ендометріозу сечового міхура зазвичай включають резекцію ендометріоїдної гетеротопії та вшивання його стінок. Видалення ендометріоїдних уражень сечоводу можна проводити після стентування, однак за наявності глибоких уражень або значного звуження просвіту може потребуватись сегментарна резекція з накладанням анастомозу за принципом «кінець в кінець» або реімплантація.

Висновки та зауваження

Загалом, можна зробити висновок, що хірургічні методи лікування дозволяють полегшити больові симптоми та покращити якість життя жінок з глибоким ендометріозом. Однак, хірургічна терапія при глибоких формах ендометріозу асоціюється зі значним рівнем інтра- та післяопераційних ускладнень.

Відмічено непослідовність викладення результатів досліджень, а системний огляд цієї теми проводився на базі невеликих досліджень і описів клінічних випадків. Відповідно, рівень доказовості знижено до B.

Рекомендації

Клінічні лікарі можуть розглядати проведення хірургічного видалення глибоких ендометріоїдних гетеротопій, оскільки це дозволяє зменшити болі, пов'язані з ендометрізом, та покращити якість життя пацієнток (De Cicco, et al., 2011, Meuleman, et al., 2011b).	**B**

Група з розробки настанов рекомендує клінічним лікарям направляти жінок з підозрюваним або діагностованим глибоким ендометріозом до спеціалізованих центрів, що пропонують всі відомі методи лікування із забезпеченням мультидисциплінарного підходу.	**GPP**

Література

Daraï E, Dubernard G, Coutant C, Frey C, Rouzier R and Ballester M. Randomized trial of laparoscopically assisted versus open colorectal resection for endometriosis: morbidity, symptoms, quality of life, and fertility. Ann Surg 2010; 251:1018–1023

Daraï E, Lesieur B, Dubernard G, Rouzier R, Bazot M and Ballester M. Fertility after colorectal resection for endometriosis: results of a prospective study comparing laparoscopy with open surgery. Fertil Steril 2011; 95:1903–1908.

De Cicco C, Corona R, Schonman R, Mailova K, Ussia A and Koninckx P. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review. BJOG 2011; 118:285–291.

Donnez J and Squifflet J. Complications, pregnancy and recurrence in a prospective series of 500 patients operated on by the shaving technique for deep rectovaginal endometriotic nodules. Hum Reprod 2010; 25:1949–1958.
Kondo W, Bourdel N, Tamburro S, Cavoli D, Jardon K, Rabischong B, Botchorishvili R, Pouly J, Mage G and Canis M. Complications after surgery for deeply infiltrating pelvic endometriosis. BJOG 2011; 118:292–298.

Meuleman C, D'Hoore A, Van Cleynenbreugel B, Tomassetti C and D'Hooghe T. Why we need international agreement on terms and definitions to assess clinical outcome after endometriosis surgery. Hum Reprod 2011a; 26:1598–1599; comment on Donnez and Squifflet, 2010; author reply 1599–1600.

Meuleman C, Tomassetti C, D'Hoore A, Van Cleynenbreugel B, Penninckx F, Vergote I and D'Hooghe T. Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement. Hum Reprod Update 2011b; 17:311–326.

Endometriosis: Diagnosis and Management. Clinical Practice Guideline of the Clinical Practice Gynaecology Committee and reviewed and approved by the Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologists (SOGC) of Canada, 2010

Приклади глибоких інфільтративних форм ендометріозу:
Ректовагінальні вузли
Інвазія в стінку кишечника і його звуження
Інвазія в сечовий міхур

Інвазія в матку або тиск на матку
Залучення нерва (наприклад, сідничного нерва)
Ендометріоз яєчників вказують на важке захворювання і являють хірургічну проблему [Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N, Haines P. Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. Fertil Steril 1994;62:696-700.]. Важливо розглянути бажання пацієнтки зберегти фертильність, щоб визначити ступінь хірургічного втручання та в разі необхідності зберегти яєчники і їх функцію. Хірургічні варіанти включають висічення стінки кісти або дренаж і коагуляцію ложа кісти. ендометріоми яєчника часто - маркер обширнішого ендометріозу.

Management of women with endometriosis. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), 2013

2.4.6 Застосування гістеректомії при болях, пов'язаних з ендометріозом

Клінічні дані

Рандомізовані контрольовані дослідження з вивчення застосування гістеректомії (з оварієктомією або без) для лікування болів, пов'язаних з ендометріозом, не проводились. В більшості опублікованих статей містяться ретроспективні описи серій клінічних випадків і тільки декількох проспективних досліджень. За даними несистемного огляду, проведеного автором Мартін (Martin) в 2006 р., гістеректомія при неуточнених хронічних тазових болях, пов'язаних з ендометріозом, виявилась успішним методом для багатьох жінок. Автор також зазначає, що деякі жінки не відмітили жодного полегшення болю після гістеректомії і пропонує проведення проспективного дослідження з метою визначення специфічних параметрів відповіді.
В цій статті наведено численні труднощі, що виникають при оцінці ефективності гістеректомії в лікуванні болю, пов'язаного з ендометріозом, включаючи брак диференціації між циклічними і нециклічними болями, складність достовірного визначення, що саме є джерелом болю у жінок з хронічними тазовими болями – ендометріоз чи супутні захворювання, та значні коливання частоти успішних випадків, відмічені в різних дослідженнях. Ще одним важливим аспектом, що потребує розгляду, є питання ефективності видалення ендометріоїдних гетеротопій та видалення яєчників. Багато лікарів притримуються думки, що хірургічна стерилізація призводить до деструкції ендометріоїдних вогнищ, що залишились. Крім того, існують повідомлення, що при гістеректомії зі збереженням яєчників ризик розвитку рецидивів болю зростає в 6 разів, а ризик необхідності в повторній операції – в 8,1 разів (Martin, 2006).

Рекомендації

Група з розробки настанов рекомендує клінічним лікарям розглядати можливість проведення гістеректомії з видаленням яєчників та всіх видимих ендометріоїдних гетеротопій у жінок, що не збираються більше народжувати і у яких застосування більш консервативних методів лікування виявилось неефективним. Жінки мають бути поінформовані, що симптоми захворювання, як і саме захворювання, можуть не вилікуватись за допомогою гістеректомії.	**GPP**

Література

Martin DC. Hysterectomy for treatment of pain associated with endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2006; **13**:566–572.

2.4.7 Попередження утворення злукового процесу після хірургічного втручання з приводу ендометріозу

Клінічні дані

Існують численні бар'єри, рідкі середовища та лікарські препарати, що використовуються для попередження утворення злуків при проведенні гінекологічних операцій. До них належать окислена регенерована целюлоза (Interceed®), мембрани з політетрафторетилену (Gore-Tex®), фібринові листи, комбінація гіалуронату натрію та карбоксиметилцелюлози (Seprafilm®), гель з поліетилен оксиду та карбоксиметилцелюлози (Oxiplex/AP®), стероїди, декстран, ікодекстрин 4% (Adept®), препарати гіалуронової кислоти та поліетиленгліколь гідрогель (SprayGel®) (Ahmad, et al., 2008, Metwally, et al., 2006). Застосування більшості цих засобів спеціально при ендометріозі не вивчалось. Тільки в деяких дослідженнях зібрані результати використання згаданих засобів окремо для жінок з ендометріозом.

Кокранівський огляд досліджень з вивчення ефективності протизлукових бар'єрних методів після абдомінальних операцій включав два рандомізованих контрольованих дослідження, в яких порівнювались результати застосування окисленої регенерованої целюлози після лапароскопії з приводу ендометріозу та проведення тільки лапароскопії (Ahmad, et al., 2008). Незважаючи на відносно невелику кількість пацієнток, що брали участь в обох дослідженнях, вони продемонстрували суттєве зменшення частоти утворення злуків за даними динамічної лапароскопії через 3-6 місяців після первинної операції. В жодному з цих досліджень не повідомлялось про вплив на фертильність чи болі.

В іншому невеликому рандомізованому контрольованому дослідженні порівнювались показники злукового процесу при застосуванні гелю з поліетилен оксиду та карбоксиметилцелюлозии і без такого застосування, до і після операції з приводу ендометріозу I-III ступеня (diZerega, et al., 2007). Автори дослідження дійшли висновку, що при проведенні хірургічного лікування ендометріозу без використання протизлукових засобів ступінь злукового процесу підвищується, а застосування гелю з поліетилен оксиду та карбоксиметилцелюлозии дозволяє попередити прогресування злукового процесу або зменшує його (тільки при ендометріозі II ступеня). Однак показники передопераційного злукового процесу у

жінок з контрольної та терапевтичної групи відрізнялись, а пряме порівняння післяопераційних показників в контрольній та терапевтичній групах не проводилось, тому питання ефективності лікування залишається остаточно нез'ясованим.

В багатоцентровому рандомізованому контрольованому дослідженні з вивчення ефективності 4% розчину Ікодекстрину та Рінгера лактат розчину (LRS) після лапароскопічного розділення злуків взяли участь 241 пацієнтка з ендометріозом (загальна кількість суб'єктів дослідження – 401 особа) (Brown, et al., 2007). Клінічним успіхом вважалось зменшення розмірів принаймні трьох злукових утворень або 30% від кількості попередньо існуючих ділянок зі злуками в період від первинної операції до контрольної лапароскопії. У жінок з ендометріозом різниця між часткою успішних результатів в обох групах була значною тільки серед пацієнток з наявністю більше шести пролікованих ендометріоїдних уражень (39% і 15%, p=0,036). Серед пацієнток з первинним діагнозом безпліддя та ендометріозом бали за системою Американського товариства фертильності (AFS) знизились на 54% в групі, що лікувалась Ікодекстрином, і на 24% в групі, де застосовувався LRS. Однак показники клінічного успіху та категорії AFS в обох групах суттєво не відрізнялись. В іншому багатоцентровому рандомізованому контрольованому дослідженні порівнювалась ефективність застосування 4% Ікодекстрину з LRS (Trew, et al., 2011). Результати можна було оцінити у 330 пацієнтів, 76 з яких мали ендометріоз. Це дослідження не продемонструвало жодних переваг використання Ікодекстрину для попередження утворення злуків.

Висновки та зауваження

Застосування окисленої регенерованої целюлози може бути ефективним засобом попередження формування злуків після лапароскопічних операцій з приводу ендометріозу. Незважаючи на це, виходячи з даних систематичного огляду, рівень достовірності було знижено до категорії В, оскільки огляд включав невелику кількість досліджень з обмеженим числом суб'єктів в кожному з них. Вплив засобу для попередження злукових утворень на фертильність чи болі остаточно не визначено.

Ймовірніше за все, використання ікодекстрину для попередження формування злуків після лапароскопічної операції з приводу ендометріозу є неефективним. В дослідженні, проведеному автором Браун (Brown) з колегами, описується помірна користь від застосування ікодекстрину, однак це стосується тільки окремої невеликої підгрупи пацієнтів (Brown, et al., 2007). В одному з останніх досліджень не виявлено жодного корисного впливу ікодекстрину (Trew, et al., 2011). Крім цього, спонсорами досліджень виступав виробник препарату. Враховуючи вищенаведене, Група з розробки настанов не рекомендує застосування ікодекстрину для попередження утворення злуків.

Рекомендації

Клінічні лікарі можуть застосовувати окислену регенеровану целюлозу при проведенні лапароскопічних операцій з приводу ендометріозу, оскільки це дозволяє попередити утворення злуків	**B**

(Ahmad, et al., 2008).	

Клінічним лікарям не рекомендується застосовувати ікодекстрин після лапароскопічних операцій з приводу ендометріозу для попередження утворення злуків, оскільки дані про його ефективність відсутні (Brown, et al., 2007, Trew, et al., 2011).	**B**

Група з розробки настанов інформує клінічних лікарів, що інші проти злукові засоби (хірургічні мембрани з політетрафторетилену, препарати гіалуронової кислоти) досліджувались і довели свою ефективність в попередженні злукових утворень при проведенні операцій на органах тазу загалом, без конкретизації щодо жінок з ендометріозом.	**GPP**

Література

Ahmad G, Duffy JM, Farquhar C, Vail A, Vandekerckhove P, Watson A and Wiseman D. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD000475.

Brown CB, Luciano AA, Martin D, Peers E, Scrimgeour A, diZerega GS and Adept Adhesion Reduction Study Group. Adept (icodextrin 4% solution) reduces adhesions after laparoscopic surgery for adhesiolysis: a double-blind, randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2007; **88**:1413–1426.

diZerega GS, Coad J and Donnez J. Clinical evaluation of endometriosis and differential response to surgical therapy with and without application of Oxiplex/AP* adhesion barrier gel. *Fertil Steril* 2007; **87**:485–489.

Metwally M, Watson A, Lilford R and Vandekerckhove P. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD001298. [Stable (no update expected), published in Issue 4, 2011.]

Trew G, Pistofidis G, Pados G, Lower A, Mettler L, Wallwiener D, Korell M, Pouly JL, Coccia ME, Audebert A et al. Gynaecological endoscopic evaluation of 4% icodextrin solution: a European, multicentre, double-blind, randomized study of the efficacy and safety in the reduction of de novo adhesions after laparoscopic gynaecological surgery. *Hum Reprod* 2011; **26**:2015–2027.

2.5 Передопераційна гормональна терапія для лікування болю, пов'язаного з ендометріозом

Ключове питання

НАСКІЛЬКИ ЕФЕКТИВНОЮ Є ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНА ГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БОЛЮ?

Клінічні дані

В Кокранівському огляді розглядалась перед- і післяопераційна гормональна терапія в контексті лікування кіст, болю та безпліддя (Furness, et al., 2004).

Що стосується передопераційної терапії, в наявності було лише два дослідження, в обох з яких вивчались жінки репродуктивного віку (до 35 років і 18-50 років). Оцінку результатів в одному дослідженні проводили за балами AFS, а в іншому –

за балами AFS, розміром ендометріом, кількістю пацієнток з повною резекцією кіст та за рецидивами кіст через 6 місяців. Обидва зазначені дослідження не можна назвати виключно передопераційними, оскільки жінкам з усіх груп до лікування було проведено лапароскопію з дренуванням ендометріоїдних кіст яєчнику, а терапію застосовували перед виконанням наступної лапароскопії для подальшого лікування ендометріом. В обох вказаних дослідженнях, середня різниця розмірів ендометріоїдних кіст між групами, що отримували передопераційне лікування, і групами, що не отримували такого лікування, становила 1-2 см (1,25 см і 1,8 см), однак клінічна ефективність, якщо така і є, не може бути оцінена за згаданою різницею. Дослідження відрізнялись за балами AFS: в одному було виявлено зменшення балів серед жінок з пролікованої групи, а в іншому не спостерігалось жодних відмінностей. В одному з досліджень повідомлялось про повне видалення кіст, при цьому не зареєстровано відмінностей між пролікованою і нелікованою групами (72% і 73%). Однак в групі, що пройшла передопераційну терапію, відмічено зменшення рецидивів розвитку кіст [10% (2/21) і 15% (4/27)]. Автор Фурнесс (Furness) з колегами дійшли висновку, що свідчення про додаткову користь застосування передопераційної терапії відсутні, однак відмітили, що в обох дослідженнях спостерігалась тенденція до суб'єктивності, що, можливо, знайшло відображення в помірних висновках (Furness, et al., 2004).

Висновки та зауваження

Ефективність передопераційної гормональної терапії вивчалась в Кокранівському огляді, за результатами якого було зроблено висновок про відсутність свідчень на підтвердження корисного впливу передопераційної медикаментозної терапії на результати хірургічного втручання. Група з розробки настанов поділяє цю думку, проте одночасно визнає, що в клінічній практиці хірурги призначають передопераційне медикаментозне лікування із застосуванням аналогів ГнРГ, оскільки таке лікування може полегшити проведення операції з огляду на зменшення запалення, васкуляризації ендометріоїдних вогнищ та злукових утворень. Однак контрольовані дослідження, в яких підтверджується цей факт, відсутні.

Що стосується пацієнток, жінкам з больовим синдромом в період очікування операції може бути запропонована медикаментозна терапія з метою полегшення болів до операції.

Рекомендації

Клінічні лікарі не повинні призначати передопераційну гормональну терапію з метою покращення результатів хірургічного втручання з приводу болів у жінок з ендометріозом (Furness, et al., 2008).	**A**

Література

Furness S, Yap C, Farquhar C and Cheong YC. Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003678. [New search for studies, and content updated (no change to conclusions), published in Issue 1, 2011.]

2.6 Післяопераційна гормональна терапія для лікування болю, пов'язаного з ендометріозом

Гормональна терапія після операції з приводу ендометріозу може призначатись в двох випадках: впродовж 6 місяців після операції з метою покращення результатів хірургічного втручання що стосується болів та для вторинної профілактики, що визначається як попередження рецидивів больових симптомів або рецидивів захворювання в довгостроковій перспективі (через понад 6 місяців після операції). Оскільки свідчення, що містяться в літературі, різняться для обох видів терапії, ми розділили цей пункт на дві частини, одна з яких присвячена короткостроковій (впродовж 6 місяців після операції) післяопераційній гормональній терапії, а інша – довгостроковій (понад 6 місяців).

Рекомендації

Група з розробки настанов рекомендує клінічним лікарям чітко розрізняти додаткову короткострокову (< 6 місяців) гормональну терапію після операції та довгострокову (> 6 місяців) гормональну терапію, яка проводиться з метою вторинної профілактики.	**GPP**

З представлених далі узагальнених свідчень щодо короткострокової післяопераційної гормональної терапії та гормональної терапії з метою вторинні профілактики можна дійти наступного висновку: післяопераційна гормональна терапія може не покращити результати хірургічного втручання, проте є важливим доповненням до нього, що забезпечує подовження безсимптомного періоду та попереджає рецидиви симптомів.

2.6.1 Короткострокова післяопераційна гормональна терапія

Ключове питання

НАСКІЛЬКИ ЕФЕКТИВНОЮ Є ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНА ГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БОЛЮ?

Клінічні дані

В Кокранівському огляді розглядались 12 досліджень з вивчення післяопераційної терапії у пацієнтів, яким було проведено хірургічне втручання з приводу болю (Furness, et al., 2004). П'ять із зазначених досліджень включали групу з післяопераційним застосуванням плацебо, а сім – групу без лікування. Загальною рисою всіх досліджень, що увійшли до огляду, було певне зменшення болю через 12 місяців.

Література

Furness S, Yap C, Farquhar C and Cheong YC. Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane database of systematic reviews* 2004:CD003678. [New search for studies, and content updated (no change to conclusions), published in Issue 1, 2011.].

2.6.2 Післяопераційна гормональна терапія для вторинної профілактики ендометріозу

Вступ

Під вторинною профілактикою слід розуміти заходи, спрямовані на припинення або уповільнення прогресування захворювання після постановки діагнозу. В контексті цих настанов вторинна профілактика означає попередження рецидивів больових симптомів (дисменорея, диспареунія, тазові болі неменструального характеру) або рецидивів захворювання (повторна поява ендометріоїдних гетеротопій, підтверджена даними ультразвукового дослідження для ендометріоми яєчників або результатами лапароскопії - для всіх ендометріоїдних уражень) впродовж тривалого періоду (понад 6 місяців після операції). Вторинну профілактику не слід плутати з післяопераційною допоміжною гормональною терапією, що проводиться впродовж 6 місяців після операції, яка обговорювалась в попередньому пункті.

Ключове питання

НАСКІЛЬКИ ЕФЕКТИВНОЮ Є ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНА ГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ ДЛЯ ВТОРИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРЮВАННЯ І БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ У ЖІНОК, ЩО ЛІКУЮТЬСЯ З ПРИВОДУ ЕНДОМЕТРІОЗУ?

Клінічні дані

У жінок з дисменореєю помірного або тяжкого ступеня, яким виконано оперативну лапароскопію з приводу ендометріозу, частота рецидивів дисменореї була нижчою в групі, де після операції застосовувались внутрішньоматкові системи з вивільненням левоноргестрелу (ЛНГ-ВМС), в порівнянні з контрольною групою, де використовувалась очікувальна тактика (Abou-Setta, et al., 2006).

У жінок, які були прооперовані з приводу ендометріозу, частота післяопераційних рецидивів болю не відрізнялась на тлі застосування агоністів ГнРГ, даназолу, медроксипрогестерону ацетату (МПА) або пентоксифіліну, якщо порівнювати з плацебо або відсутністю лікування (Furness, et al., 2004, Lv, et al., 2009).

У жінок, прооперованих з приводу ендометріоми розмірами 3 см або більше, цистектомія яєчників, при порівнянні з дренуванням та електрокоагуляцією, пов’язується зі зниженням рецидивів дисменореї, диспареунії та неменструальних тазових болів (Hart, et al., 2008).

Серед пацієнток з ендометріомою яєчників, яким була проведена цистектомія і які не мали намірів завагітніти одразу після процедури, частота рецидивів ендометріом, виявлених під час ультразвукового обстеження, була нижчою у жінок, що регулярно застосовували пероральні контрацептиви (Vercellini, et al., 2010).

Післяопераційне використання пероральних контрацептивів протягом 6 - 24 місяців у жінок, яким було проведено хірургічне лікування ендометріозу, включаючи цистектомію яєчників (за наявності ендометріоми), може бути ефективним засобом профілактики розвитку дисменореї, пов’язаної з

ендометріозом, однак це не стосується неменструальних тазових болів та диспареунії.

У ретроспективному кагортному дослідженню за участю 568 жінок прооперованих з приводу ендометріоми, з яких 151 приймала дієногест (2 мг) протягом 60 місяців й 417 не пріймала нічого, виявлена частота рецидиву едометріоми 69% в группі плацебо і 4% в группі дієногесту.(Yoshiaki Ota, 2015)

Висновки та зауваження

Вторинна профілактика рецидивів ендометріозу та болю, пов'язаного з ендометріозом, є важливим питанням в клінічному аспекті, зважаючи на частоту повідомлень про рецидиви після хірургічного втручання з приводу ендометріозу. Існує достатньо свідчень для того, щоб скласти рекомендації стосовно хірургічних методів та післяопераційного лікування пацієнток.

В особливій популяції пацієнток з ендометріомою розміром 3 см і більше, з метою вторинної профілактики дисменореї, диспареунії та неменструальних тазових болів, замість дренування та електрокоагуляції може застосовуватись цистектомія яєчників.

Жінкам із загальної популяції, що були прооперовані з приводу ендометріозу, включаючи цистектомію (за наявності ендометріоми), клінічні лікарі повинні рекомендувати застосування після операції гестагенів принаймні 18-24 місяців, як один із засобів вторинної профілактики усіх видів болю, пов'язаних з ендометріозом.

Зрештою, у пацієнток, які не бажають вагітніти після хірургічного втручання з приводу ендометріозу, вторинна профілактика дисменореї може бути забезпечена шляхом післяопераційного застосування внутрішньоматкових систем з вивільненням левоноргестрелу або комбінованих пероральних контрацептивів протягом принаймні 18-24 місяців.

Рекомендації

Група з розробки настанов вказує на важливість проведення профілактики рецидивів захворювання та больових симптомів у жінок, що пройшли хірургічну терапію з приводу ендометріозу. Вибір методу залежить від побажань пацієнтки, вартості, доступності та побічних ефектів. Дані щодо багатьох методів лікування, які розглядаються в цьому пункті, є обмеженими.	**GPP**

У жінок, прооперованих з приводу ендометріоми (≥ 3см), клінічні лікарі повинні виконати процедуру цистектомії яєчників, замість дренування та електрокоагуляції, з метою вторинної профілактики дисменореї, диспареунії та неменструальних тазових болів, пов'язаних з ендометріозом (Hart, et al., 2008).	**A**

Клінічним лікарям рекомендується призначати гестагени жінкам, яким була проведена цистектомія з приводу ендометріоми яєчників з метою вторинної профілактики ендометріоми (Vercellini, et al., 2010).	**A**

Клінічним лікарям рекомендується призначати жінкам, прооперованим з приводу ендометріозу, післяопераційне застосування внутрішньоматкових систем з вивільненням левоноргесрелу (ЛНГ-ВМС) або комбінованих гормональних контрацептивів як один з засобів вторинної профілактики дисменореї, пов'язаної з ендометріозом. Однак цей метод не забезпечує профілактики від неменструальних тазових болів та диспареунії (Aboou-Setta, et al., 2006, Seracchioli, et al., 2009).	**A**

Література

Abou-Setta AM, Al-Inany HG and Farquhar CM. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD005072.

Furness S, Yap C, Farquhar C and Cheong Y. Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003678. [New search for studies and content updated (no change to conclusions), published in Issue 1, 2011.].

Hart RJ, Hickey M, Maouris P and Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004992 [Edited (no change to conclusions), published in Issue 5, 2011.].

Lv D, Song H, Li Y, Clarke J and Shi G. Pentoxifylline versus medical therapies for subfertile women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD007677.

Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L, Vicenzi C, Frascà C, Elmakky A and Venturoli S. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis. *Hum Reprod* 2009; **24**:2729–2735.

Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, De Matteis S, Barbara G and Fedele L. Post-operative endometriosis recurrence: a plea for prevention based on pathogenetic, epidemiological and clinical evidence. *Reprod Biomed Online* 2010; **21**:259–265.

2.7 Лікування болю, пов'язаного з екстрагенітальним ендометріозом

Клінічні дані

Ендометріоз може вражати майже всі органи й тканини організму. Симптоми залежать від локалізації захворювання. Зазвичай такі симптоми вирізняються циклічністю, принаймні на ранніх стадіях, і можуть виступати єдиною ознакою наявності ендометріозу. Діагноз в переважній більшості випадків ставиться за даними гістологічного дослідження, що важливо для виключення інших патологій, зокрема злоякісних утворень. Також можуть використовуватись додатково засоби візуалізаційної діагностики та ендоскопічні обстеження, в залежності від місцезнаходження гетеротопій.

Лікування також залежить від локалізації. Якщо можливо провести повну резекцію, слід віддати перевагу цьому методу. В разі неможливості повної резекції, призначають тривалу медикаментозну терапію (Veeraswamy, et al., 2010). Принципи медикаментозного лікування ендометріозу органів малого тазу застосовуються в повній мірі і при екстрагенітальному ендометріозі (Bergqvist, 1992, Joseph and Sahn, 1996, Jubanyik and Comite, 1997, Nisolle, et al., 2007). Лікування ендометріозу апендиксу як правило проводять шляхом апендектомії. Хірургічне лікування ендометріозу сечового міхура зазвичай передбачає видалення

ендометріоїдної гетеротопії та вшивання його стінок. Ендометріоїдні ураження сечоводу можуть бути видалені після його стентування. За наявності глибоких уражень сечоводу або значного звуження його просвіту може потребуватись сегментарна резекція з накладанням анастомозу за принципом «кінець в кінець» або реімплантація. Лікування ендометріозу стінок черевної порожнини та промежини зазвичай проводять шляхом повної резекції вузлів (Liang, et al., 1996, Marinis, et al., 2006, Nezhat, et al., 2011, Nissotakis, et al., 2010, Song, et al., 2011). При торакальному ендометріозі застосовуються медикаментозні, хірургічні методи лікування або їх комбінація. До засобів невідкладної терапії в разі пневмотораксу чи гемотораксу належить введення дренажної трубки. Встановлено, що гормональна терапія є ефективною у значної кількості пацієнток. У випадку рецидиву пневмотораксу чи гемотораксу може бути корисним проведення хімічного плевродезу, абразії плеври або плевректомії. Стійке кровохаркання через паренхіматозні ураження може лікуватись за допомогою лобектомії, сегментектомії або (в рідкісних випадках) лазерної абляції під час трахеобронхоскопії (Nisolle, et al., 2007).

Висновки та зауваження

Дані щодо ендометріозу тканин та органів поза статевих шляхів є обмеженими. Найпоширенішим симптомом є біль, хоча можлива поява інших різноманітних симптомів. В переважній більшості інформація про рідкісні види екстрагенітального ендометріозу опублікована тільки у вигляді описів клінічних випадків або взагалі не задокументована. Це стосується як медикаментозних, так і хірургічних методів лікування болю, пов'язаного з екстрагенітальним ендометріозом.

Рекомендації

Клінічні лікарі можуть вдаватись до хірургічного видалення вогнищ симптомного екстрагенітального ендометріозу, якщо це можливо, з метою полегшення симптомів (Liang, et al., 1996, Marinis, et al., 2006, Nezhat, et al., 2011, Nissotakis, et al., 2010, Song, et al., 2011).	**D**

Якщо проведення хірургічного лікування пов'язане з труднощами або неможливе, клінічні лікарі можуть розглянути питання про застосування медикаментозної терапії екстрагенітального ендометріозу для полегшення симптомів (Bergqvist, 1992, Joseph and Sahn, 1996, Jubanyik and Comite, 1997).	**D**

Література

Bergqvist A. Extragenital endometriosis. A review. *Eur J Surg* 1992; **158**:7–12.

Joseph J and Sahn SA. Thoracic endometriosis syndrome: new observations from an analysis of 110 cases. *Am J Med* 1996; **100**:164–170.

Jubanyik KJ and Comite F. Extrapelvic endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; **24**:411–440.

Liang CC, Tsai CC, Chen TC and Soong YK. Management of perineal endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; **53**:261–265.

Marinis A, Vassiliou J, Kannas D, Theodosopoulos TK, Kondi-Pafiti A, Kairi E and Smyrniotis V. Endometriosis mimicking soft tissue tumors: diagnosis and treatment. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006; **27**:168–170.

Nezhat C, Hajhosseini B and King LP. Robotic-assisted laparoscopic treatment of bowel, bladder, and ureteral endometriosis. *JSLS* 2011; **15**:387–392.

Nisolle M, Pasleau F and Foidart JM. [Extragenital endometriosis]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2007; **36**:173–178.

Nissotakis C, Zouros E, Revelos K and Sakorafas GH. Abdominal wall endometrioma: a case report and review of the literature. *AORN* 2010; **91**:730–742; quiz 743-735.

Song JY, Borncamp E, Mehaffey P and Rotman C. Large abdominal wall endometrioma following laparoscopic hysterectomy. *JSLS* 2011; **15**:261–263.

2.8 Нефармакологічні методи лікування болю, пов'язаного з ендометріозом

Вступ

Незважаючи на зростаючу популярність комплементарних методів лікування, відчувається загальний брак належним чином розроблених досліджень з оцінки ефективності таких методів. Близько 30-50% дорослого населення Західної Європи вдається до певних засобів комплементарної медицини для профілактики або лікування проблем зі здоров'ям (Astin, et al., 1998). Найбільшого поширення компліментарні методи лікування набули серед жінок репродуктивного віку, майже половина з яких (49%) підтвердила їх застосування (Eisenberg, et al., 1998).

Певні види комплементарної або альтернативної медицини використовуються пацієнтками для полегшення тазових болів, дисменореї та поліпшення якості життя. Існують окремі свідчення на користь того, що ці методи зменшують біль.

Ключове питання

ЯКІ ІНШІ СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ БОЛЮ Є ЕФЕКТИВНИМИ ДЛЯ СИМПТОМАТИЧНОГО ПОЛЕГШЕННЯ БОЛІВ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ЕНДОМЕТРІОЗОМ?

Клінічні дані

Незважаючи на доведену ефективність застосування черезшкірної електронейростимуляції (TENS) при первинній дисменореї (дисменорея без патології органів малого тазу), дані, які б давали можливість припустити корисність цієї процедури для контролю болю, пов'язаного з ендометріозом, відсутні (Proctor, et al., 2002). Так само немає свідчень на підтвердження того, що біологічно активні добавки допомагають контролювати больові симптоми ендометріозу, хоча в одному низькоякісному рандомізованому контрольованому дослідженні зазначається, що роздільне харчування за своєю ефективністю в зниженні неменструальних болів (але не дисменореї) не поступається ГнРГ та комбінованим пероральним контрацептивам (Sesti, et al., 2007).

Під час Кокранівського огляду не було знайдено жодних досліджень з порівняння методів традиційної китайської медицини і плацебо для лікування болю, пов'язаного з ендометріозом (Flower, et al., 2009). В двох рандомізованих контрольованих дослідженнях низької науково-методологічної якості зазначається, що традиційна китайська медицина може не поступатись гестринону чи даназолу за ефективністю контролю болю після хірургічного лікування ендометріозу. В іншому Кокранівському огляді вивчалось значення акупунктури в лікуванні болю при ендометріозі. До цього огляду увійшло тільки одне невелике рандомізоване контрольоване дослідження, яке показало, що акупунктура при лікуванні тяжкої дисменореї може мати таку саму ефективність, як і методи традиційної китайської медицини, але не у випадку дисменореї слабкого чи помірного ступеня (Zhu, et al., 2011). Відповідно автори огляду дійшли висновку, що свідчення на користь застосування акупунктури для лікування болів при ендометріозі, є обмеженими.

Наскільки нам відомо, немає опублікованих даних щодо застосування нейромодуляторів, анестетиків, біхевіоральної терапії, програм «пацієнт-експерт», рекреаційних препаратів, рефлексотерапії, гомеопатії, психотерапії чи вправ для лікування болю при ендометріозі.

Висновки та зауваження

Існує досить мало свідчень на підтвердження корисності застосування альтернативних та комплементарних методів для метою зменшення болю, пов'язаного з ендометріозом, особливо враховуючи той факт, що наш пошук обмежувався публікаціями складеними англійською мовою. Однак проведений нами пошук не включав тільки якісь окремі методи. До нього увійшли такі альтернативні та комплементарні засоби лікування: нейромодулятори, блокади нервів, черезшкірна електронейростимуляція, акупунктура, біхевіоральна терапія, біологічно активні добавки (в тому числі харчові добавки, вітаміни і мінерали), програми «пацієнт-експерт», рекреаційні препарати, рефлексологія, гомеопатія, фізіотерапія, традиційна китайська медицина, фітотерапія, заняття спортом і вправи. Більше того, суттєві відмінності між холістичними підходами до лікування китайської медицини та науковими підходами європейської значно ускладнюють інтеграцію альтернативних і комплементарних видів терапії в доказову медицину.

Виходячи з обмежених доказів, що були включені в огляд, ми дійшли висновку, що ефективність черезшкірної електронейростимуляції, біологічно активних добавок, акупунктури і традиційної китайської медицини в лікуванні болю у жінок з ендометріозом остаточно не встановлено. Однак Група з розробки настанов визнає, що альтернативні і комплементарні методи досить часто використовуються додатково до традиційних західних методів жінками з ендометріозом з метою покращення якості життя, що є цілком ймовірним.

Враховуючи вищенаведене, Групою з розробки настанов було складено наступні принципи належної практики.

Рекомендації

Група з розробки настанов не рекомендує використовувати харчові добавки, компліментарні або альтернативні методи терапії з метою лікування болю, пов'язаного з ендометріозом, оскільки потенційна користь та/або ризики таких методів невідома. Однак Група з розробки настанов визнає, що деякі жінки, які звертаються до компліментарних методів лікування або альтернативної медицини, можуть відмічати користь від їх застосування.	**GPP**

Література

Astin JA, Marie A, Pelletier KR, Hansen E and Haskell WL. A review of the incorporation of complementary and alternative medicine by mainstream physicians. *Arch Intern Med* 1998; **158**:2303–2310.

Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M and Kessler RC. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA* 1998; **280**:1569–1575.

Flower A, Liu JP, Chen S, Lewith G and Little P. Chinese herbal medicine for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD006568.

Proctor ML, Smith CA, Farquhar CM and Stones RW. Transcutaneous electrical nerve stimulation and acupuncture for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD002123.

Sesti F, Pietropolli A, Capozzolo T, Broccoli P, Pierangeli S, Bollea MR and Piccione E. Hormonal suppression treatment or dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III-IV. A randomized comparative trial. *Fertil Steril* 2007; **88**:1541–1547.

Zhu X, Hamilton Kindreth D and McNicol ED. Acupuncture for pain in endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD007864.

3. ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ, ПОВ'ЯЗАНОГО З ЕНДОМЕТРІОЗОМ

Вступ

До основних проблем, пов'язаних з ендометріозом, належать болі та безпліддя, які можуть зустрічатись у пацієнток як окремо, так і в комплексі. Для більшої чіткості, Група з розробки настанов вирішила розглядати свідчення щодо болю, як критерію ефективності, окремо (Розділ 2). Цей розділ присвячений виключно проблемі безпліддя.

Пошук в літературі проводився за такими критеріями ефективності: показники живонароджуваності, вагітності, багатоплідної вагітності, перерваних вагітностей, позаматкових вагітностей, тератогенна дія та побічні ефекти, пов'язані з лікування. Слід зазначити, що хоча найпоширенішим критерієм ефективності є рівень живонароджуваності, в більшості досліджень повідомляється тільки про частоту вагітностей (біохімічних або клінічних). Підвищення показників вагітності може бути ознакою живонароджуваності, однак не обов'язково призводить до такого результату.

В цьому розділі розглядаються методи лікування (медикаментозні, хірургічні, допоміжні медикаментозні на додаток до хірургічних і альтернативні), спрямовані на покращення фертильності у жінок з ендометріозом, тобто методи лікування, які поліпшують частоту виникнення незапланованих вагітностей. Медичні технології допоміжної репродукції та додаткові засоби лікування викладені в Розділі 4.

3.1 Гормональні методи лікування безпліддя, пов'язаного з ендометріозом

Ключове питання

НАСКІЛЬКИ ЕФЕКТИВНИМИ Є ГОРМОНАЛЬНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ, ПОВ'ЯЗАНОГО З ЕНДОМЕТРІОЗОМ?

Клінічні дані

Питання про роль гормональної терапії в лікуванні безпліддя, пов'язаного з ендометріозом, ретельно розглядалось в систематичному Кокранівському огляді (Hughes, et al., 2007). В ході огляду проводився аналіз не окремих методів гормональної терапії, що використовуються при лікуванні болю, пов'язаного з ендометріозом, а всіх методів в комплексі, які призводять до пригнічення функції яєчників. Власне кажучи, огляд було зосереджено на значенні пригнічення функції яєчників як методу лікування, спрямованого на поліпшення фертильності.

До Кокранівського огляду увійшли 18 досліджень, в більшості з яких повідомлялось про зачаття, вагітність або клінічну вагітність як сурогатні маркери наразі затвердженої відповідної кінцевої точки: показник живонароджуваності. Отже, існує досить небагато даних щодо рівня живонароджуваності, які обмежуються порівнянням різних методів лікування. У 191 суб'єкта дослідження показник живонароджуваності оцінювався під час порівняння застосування даназолу та інших препаратів [ВШ (95% ДІ) 1,15 (0,57-2,32)]. В іншому порівнянні проводилось зіставлення ефективності аналогів гонадотропін-рилізинг-гормону та комбінованих пероральних контрацептивів [n=86, ВШ 0,69 (0,26-1,85)]. Враховуючи вищенаведене, в жодному з порівнянь не виявлено суттєвих відмінностей в показниках живонароджуваності при застосуванні досліджуваних препаратів. Ці результати також відображені в порівняннях, де вагітність використовувалася як клінічний результат.

Однак в зазначених порівняннях не вивчалось, чи є пригнічення функції яєчників саме по собі ефективним методом лікування; вони просто показали відсутність різниці між застосуванням різних препаратів щодо впливу на рівень живонароджуваності (Hughes, et al., 2007).

Автором Хьюз (Hughes) з колегами повідомляється про два порівняння активного препарату з плацебо або відсутністю лікування. До першого порівняння увійшли всі препарати, а до другого – всі, за винятком даназолу. В обох порівняннях не відмічено суттєвої різниці між показниками настання вагітності [відповідно ВШ 1,02 (0,69-1,52) і ВШ 1,10 (0,70-1,73)]. Таким чином, цілком очевидно, що як самостійний метод лікування безпліддя, визнані медикаментозні засоби терапії ендометріозу, які пригнічують овуляцію, є неефективними і не повинні застосовуватись.

Висновки та зауваження

Пригнічення функції яєчників (за допомогою даназолу, аналогів ГнРГ, пероральних контрацептивів) для поліпшення фертильності при легких і помірних формах ендометріозу є неефективним і не повинне самостійно застосовуватись за

цим показанням. В опублікованих даних відсутні свідчення щодо тяжчих форм захворювання.

Найкращим доказом виступають результати Кокранівського огляду, що вирізнявся високою якістю, але був обмеженим через недостатню якість включених до нього досліджень, переважна більшість з яких (14/18) опубліковані до 2000 року і, відповідно, проводились згідно з діючими на той час стандартами. Незважаючи на це, вони залишаються найякіснішими даними, наявними на цей час, на підставі яких можна відповісти на поставлене запитання. Основним недоліком існуючих даних досліджень є брак інформації стосовно живонароджуваності, тому більшість висновків робились виходячи з сурогатних маркерів: запліднення, вагітність або клінічна вагітність. Так само значно бракує даних досліджень щодо несприятливих результатів вагітності, як переривання та позаматкова вагітність.

Рекомендації

Клінічні лікарі не повинні призначати жінкам з безпліддям, що хворіють на ендометріоз, гормональну терапію для пригнічення функції яєчників з метою покращення фетрильності (Hughes, et al., 2007).	**A**

Література

Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM and Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis for women with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000155. [Stable (no update expected), published in Issue 1, 2010.]

3.2 Хірургічні методи лікування безпліддя, пов'язаного з ендометріозом

Ключове питання

НАСКІЛЬКИ ЕФЕКТИВНИМИ Є ХІРУРГІЧНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ, ПОВ'ЯЗАНОГО З ЕНДОМЕТРІОЗОМ?

Клінічні дані

У жінок з легкими і помірними формами ендометріозу (за класифікацією Американської спілки з репродуктивної медицини в останній редакції – rASRM), оперативна лапароскопія, в тому числі розділення злукових утворень, є ефективним засобом підвищення показників вагітності/живонароджуваності, на відміну від діагностичної лапароскопії (Jacobson, et al., 2010). Хоча лікування мінімальних і легких уражень пов'язується з (обмеженим) суттєвим впливом, такі форми ендометріозу спостерігались у менш, ніж 50% з вказаних жінок. В переводі на число пролікованих хворих на одного вилікуваного, це дорівнює 25. Викладені дані підтверджуються результатами ще одного належним чином розробленого рандомізованого контрольованого дослідження (Nowroozi, et al., 1987), що не увійшло до Кокранівського огляду, проведеного автором Якобсон (Jacobson) через те, що рандомізація проводилась за номером соціального страхування.

Залишається нез'ясованою порівняльна ефективність застосування різних хірургічних методів у жінок з мінімальними або легкими формами ендометріозу, що бажали завагітніти. Серед пацієнток з ендометріозом, що виступав основною причиною безпліддя, післяопераційний сукупний показник настання вагітності через 36 місяців був багатообіцяючим після проведеної CO_2 лазерної вапоризації з резекцією ендометріозу або без неї (87%). Це відповідає результатам для монополярної електрокоагуляції (71%), діагностичної лапароскопії (65%) та діагностичної лапароскопії з наступним застосуванням впродовж 3 місяців терапії даназолом в дозі 800 мг/добу (63%) (Chang, et al., 1997) (псевдорандомізоване контрольоване дослідження, що розглядалось як проспективне контрольоване когортне дослідження). Для отримання одностайного висновку необхідна додаткова інформація.

У жінок з безпліддям та лапароскопічно підтвердженим ендометріозом, який було класифіковано за системою Акоста (Acosta), та відсутністю інших факторів, що впливають на безпліддя (виходячи з повного обстеження репродуктивних функцій), рівень незапланованих вагітностей після застосування очікувальної тактики становив всього 30% (ендометріоз середнього ступеня тяжкості) і 0% (тяжкі форми ендометріозу) (Olive, et al., 1985). За даними огляду, приблизна частота незапланованих вагітностей після лапароскопічної операції у жінок з безпліддям та лапароскопічно підтвердженим ендометріозом тяжкої форми (за класифікацією Акоста або AFS) складала 48% (Acosta, et al., 1973, Candiani, et al., 1991). Згідно з результатами двох проспективних когортних досліджень за участі жінок з безпліддям та ендометріозом середнього або тяжкого ступеня (за класифікацією AFS), яким була виконана лапароскопічна операція з видаленням гетеротопій та злукових утворень, приблизний рівень незапланованих вагітностей у таких жінок становив 57-69% (ендометріоз середнього ступеня) і 52-68% (тяжкі форми ендометріозу) (Nezhat, et al., 1989, Vercellini, et al., 2006a). Як повідомлялось у звіті, кумулятивний показник спонтанних вагітностей впродовж 3 років (аналіз таблиці виживання) після хірургічного втручання знаходився в діапазоні 46-77% для ендометріозу середнього ступеня тяжкості та 44-74% для тяжких форм ендометріозу (Nezhat, et al., 1989, Vercellini, et al., 2006a). Загалом, наведені дані свідчать, що лапароскопічна хірургія є ефективним методом лікування безпліддя, пов'язаного з ендометріозом середнього та тяжкого ступеня.

У пацієнток з ендометріомою яєчників, яким виконували хірургічні операції з приводу безпліддя або болю, видалення капсули ендометріоми підвищує рівень післяопераційних спонтанних вагітностей, якщо порівнювати з дренуванням та електрокоагуляцією стінок ендометріоми (Hart, et al., 2008). Обидві процедури пов'язані з можливими ризиками для оваріального резерву, що включають видалення нормальної тканини яєчника під час резекції та термальне ушкодження кори яєчників в процесі абляції. У хворих на безпліддя, за наявності тяжких тазових болів та неефективності медикаментозної терапії або в разі тяжкого стенозу кишечнику, радикальна резекція ендометріоїдних гетеротопій в комбінації з сегментарною резекцією кишечнику та анастомозом асоціювалось з вищими післяопераційними показниками настання вагітності (17/48 або 35%; 12/30 тільки для незапланованих вагітностей), ніж радикальна резекція ендометріоїдних

гетеротопій без резекції кишечнику у пацієнток з хірургічними ознаками ендометріозу кишечнику (8/39 або 21%; 7/23 тільки для незапланованих вагітностей). Однак відмічена різниця є несуттєвою (p=0,57 для всіх вагітностей; p=0,17 тільки для спонтанних вагітностей) (Stepniewska, et al., 2009, Stepniewska, et al., 2010; обидва дослідження – ретроспективні контрольовані когортні дослідження).

У жінок з безпліддям та ректовагінальним ендометріозом проспективне контрольоване дослідження продемонструвало відсутність користі від хірургічного втручання шляхом лапаротомії, вираженої в репродуктивних показниках, якщо порівнювати з очікувальною тактикою (Vercellini, et al., 2006b). Однак результати цього дослідження не можуть використовуватись для надання спеціальних рекомендацій стосовно хірургічного лікування безпліддя у жінок з ректовагінальним ендометріозом враховуючи наступне: лікування призначалось колективно, що передбачає можливість систематичної помилки (в разі більш поширених форм ендометріозу було б бажано призначити хірургічне лікування або принаймні консультацію у хірурга); біль розглядався як важлива коваріата коли приймалось рішення/надавалась порада пацієнтці щодо застосування хірургічного лікування або очікувальної тактики (субаналіз стосовно жінок, у яких болі були відсутні, не проводився); наявний брак порівняння показників інтенсивності болю (за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) та розмірів вузлів у пацієнток з обох груп (дані можуть бути гіршими для групи, що проходила хірургічне лікування); дані щодо репродуктивних результатів є упередженими оскільки вони залежали не тільки від того, в якій з терапевтичних груп знаходилась жінка, але й від того, які інші методи лікування безпліддя застосовувались в обох групах, без проведення субаналізу щодо незапланованого настання вагітності; і останнє, в дослідженні проводилась лапаротомія, хоча більшість центрів зараз віддають перевагу застосуванню лапароскопії.

Як зазначалось в Розділі 2 (лікування болю), хірургічна терапія у випадку глибокого ендометріозу пов’язується зі значним рівнем ускладнень (загальна частота післяопераційних ускладнень становить 13,9%) (Kondo, et al., 2011).

Висновки та зауваження

Згідно з доказами, узагальненими в Кокранівському огляді, для жінок з мінімальними та легкими формами ендометріозу оперативна лапароскопія є більш ефективним, ніж діагностична лапароскопія, методом покращення показників вагітності.

Порівняльна ефективність різних хірургічних технік досліджена не так добре.

Контрольовані дослідження за участі жінок з середніми та тяжкими формами ендометріозу, в яких порівнюється репродуктивні результати після хірургічного втручання та після застосування очікувальної тактики, не проводились. Рекомендації складено виходячи з доказів, отриманих в двох високоякісних проспективних когортних дослідженнях, в яких приблизний показник незапланованої вагітності після лапароскопічної операції становив 57-69% (ендометріоз середнього ступеня) і 52-68% (ендометріоз тяжкого ступеня), та на підставі свідчень з одного високоякісного проспективного когортного дослідження,

де були відмічені набагато нижчі загальні показники вагітності після застосування очікувальної тактики: 33% (ендометріоз середнього ступеня) і 0% (тяжкі форми ендометріозу).

Загалом, докази на користь використання хірургічного втручання виключно з метою підвищення показника живонароджуваності, є обмеженими. Внутрішньоматкова інсемінація з контрольованою стимуляцією яєчників може виступати прийнятною альтернативою зокрема для молодих жінок. Інші варіанти лікування із застосуванням медичних технологій допоміжної репродукції розглядаються детально в Розділі 4.

Рекомендації

Для покращення показників вагітності у жінок з безпліддям та ендометріозом I/II ступеня за класифікацією AFS/ASRM, клінічні лікарі повинні проводити оперативну, а не тільки діагностичну, лапароскопію (резекцію або абляцію ендометріоїдних гетеротопій), включаючи розділення злукових утворень **(Jacobson, et al., 2010, Nowroozi, et al., 1987).**	**A**
У жінок з безпліддям та ендометріозом I/II ступеня за класифікацією AFS/ASRM, клінічні лікарі можуть розглядати застосування CO_2 лазерної вапоризації ендометріоїдних гетеротопій замість монополярної електрокоагуляції, оскільки лазерна вапоризація пов'язується з вищими кумулятивними показниками спонтанних вагітностей (Chang, et al., 1997).	**C**
У жінок з безпліддям та ендометріомою яєчників, яким проводять хірургічне втручання, для підвищення рівня спонтанних вагітностей клінічні лікарі повинні виконати резекцію капсули ендометріоми замість дренування та електрокоагуляції стінок ендометріоми (Hart, et al., 2008).	**A**
Група з розробки настанов рекомендує клінічним лікарям повідомляти жінок з ендометріомою про ризик зниження функції яєчників після операції та можливу втрату овариального резерву. Якщо жінці раніше виконували операцію на яєчниках, рішення про проведення хірургічного втручання приймається після ретельного обмірковування.	**GPP**
У жінок з безпліддям та ендометріозом III/IV ступеня за класифікацією AFS/ASRM, для підвищення показників спонтанної вагітності, клінічні лікарі можуть розглядати застосування оперативної лапароскопії, замість очікувальної тактики (Nezhat, et al., 1989, Vercellini, et al., 2006a).	**B**

Література

Acosta AA, Buttram VC, Jr., Besch PK, Malinak LR, Franklin RR and Vanderheyden JD. A proposed classification of pelvic endometriosis. *Obstet Gynecol* 1973; **42**:19–25.

Candiani GB, Vercellini P, Fedele L, Bianchi S, Vendola N and Candiani M. Conservative surgical treatment for severe endometriosis in infertile women: are we making progress? *Obstet Gynecol Surv* 1991; **46**:490–498.

Chang FH, Chou HH, Soong YK, Chang MY, Lee CL and Lai YM. Efficacy of isotopic 13CO2 laser laparoscopic evaporation in the treatment of infertile patients with minimal and mild endometriosis: a life table cumulative pregnancy rates study. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997; **4**:219–223.

Hart RJ, Hickey M, Maouris P and Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004992 [Edited (no change to conclusions), published in Issue 5, 2011.]

Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR and Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD001398.

Kondo W, Bourdel N, Tamburro S, Cavoli D, Jardon K, Rabischong B, Botchorishvili R, Pouly J, Mage G and Canis M. Complications after surgery for deeply infiltrating pelvic endometriosis. *BJOG* 2011; **118**:292–298.

Nezhat C, Crowgey S and Nezhat F. Videolaseroscopy for the treatment of endometriosis associated with infertility. *Fertil Steril* 1989; **51**:237–240.

Nowroozi K, Chase JS, Check JH and Wu CH. The importance of laparoscopic coagulation of mild endometriosis in infertile women. *Int J Fertil* 1987; **32**:442–444.

Olive DL, Stohs GF, Metzger DA and Franklin RR. Expectant management and hydrotubations in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1985; **44**:35–41.

Stepniewska A, Pomini P, Bruni F, Mereu L, Ruffo G, Ceccaroni M, Scioscia M, Guerriero M and Minelli L. Laparoscopic treatment of bowel endometriosis in infertile women. *Hum Reprod* 2009; **24**:1619–1625.

Stepniewska A, Pomini P, Guerriero M, Scioscia M, Ruffo G and Minelli L. Colorectal endometriosis: benefits of long-term follow-up in patients who underwent laparoscopic surgery. *Fertil Steril* 2010; **93**:2444–2446.

Vercellini P, Fedele L, Aimi G, De Giorgi O, Consonni D and Crosignani PG. Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system. *Hum Reprod* 2006a; **21**:2679–2685.

Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, Daguati R, Pasin R and Crosignani PG. Reproductive performance in infertile women with rectovaginal endometriosis: is surgery worthwhile? *Am J Obstet Gynecol* 2006b; **195**:1303–1310.

3.3 Застосування гормональних методів в поєднанні з хірургічними для лікування безпліддя, пов'язаного з ендометріозом

Ключове питання

ЧИ Є ГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ ДОДАТКОВО ДО ХІРУРГІЧНОЇ ЕФЕКТИВНИМ ЗАСОБОМ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ?

Клінічні дані

Значення перед- і післяопераційної гормональної терапії для лікування кіст, болів та безпліддя вивчалось в Кокранівському огляді, що проводився автором Фурнесс з колегами (Furness, et al., 2004). До огляду були включені два дослідження із застосуванням передопераційної гормональної терапії, хоча в них не вивчались результати стосовно безпліддя.

Що стосується післяопераційної гормональної терапії у пацієнток з безпліддям, до мета-аналізу було включено вісім досліджень із загальною кількістю учасниць 420

осіб. У жінок, що проходили післяопераційну гормональну терапію, не відмічено жодного підвищення показників настання вагітності (відношення ризиків (ВР) (95% ДІ) 0,84 (0,59-1,18)). Такий результат був цілком очікуваним, враховуючи відому неефективність застосування гормональної терапії самостійно при безплідді, пов'язаному з ендометріозом (див. п. 3.1).

Висновки та зауваження

Докази (переважно з низькоякісних досліджень) стосовно післяопераційного медикаментозного лікування узагальнені в Кокранівському огляді. Під час проведення цього ж огляду не було виявлено жодних досліджень з вивчення впливу передопераційної гормональної терапії на безпліддя після хірургічного втручання. Оскільки було встановлено, що гормональні засоби лікування без хірургічного втручання не покращують показники фертильності та зважаючи на серйозні побічні ефекти таких засобів, не рекомендується застосовувати перед- та післяопераційну гормональну терапію з метою покращення фертильності. Підсумовуючи слід зазначити, що незважаючи на обмежену якість включених до огляду досліджень, відсутні будь-які докази на користь застосування післяопераційної гормональної терапії у жінок, яким виконують хірургічне втручання з приводу безпліддя, пов'язаного з ендометріозом.

Рекомендації

Група з розробки настанов рекомендує клінічним лікарям не призначати жінкам з безпліддям та ендометріозом допоміжну гормональну терапію до хірургічного втручання з метою покращення показників спонтанної вагітності, оскільки належні докази на підтвердження ефективності такого призначення відсутні.	**GPP**

Клінічним лікарям не рекомендується призначати жінкам з безпліддям та ендометріозом допоміжну гормональну терапію після хірургічного втручання з метою покращення показників спонтанної вагітності (Furness, et al., 2004).	**A**

Література

Furness S, Yap C, Farquhar C and Cheong YC. Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003678. [New search for studies, and content updated (no change to conclusions), published in Issue 1, 2011.]

3.4 Нефармакологічні методи лікування безпліддя, пов'язаного з ендометріозом

Ключове питання

ЯКІ Є ІНШІ ЕФЕКТИВНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ, ПОВ'ЯЗАНОГО З ЕНДОМЕТРІОЗОМ?

Клінічні дані

Компліментарні та альтернативні методи лікування набувають все більшого поширення у гонитві за здоров'ям та добробутом (Harris and Rees, 2000). Прикладами комплементарної та альтернативної медицини є акупунктура, медитація, масаж і фітотерапія. Більшість досліджень з вивчення ефективності комплементарної та альтернативної медицини мають незадовільну якість, в тому числі ті, що стосуються ендометріозу (Chan, 2008). Крім того, існує брак повідомлень про можливу роль рекреаційних препаратів, фізичних вправ, поведінкової та психотерапії, як методів лікування безпліддя, пов'язаного з ендометріозом.

Тому для вивчення можливого значення комплементарної та альтернативної медицини в лікуванні безпліддя, пов'язаного з ендометріозом, потрібне проведення рандомізованих контрольованих досліджень належної якості. Виходячи з літературних джерел, можуть бути запропоновані для докладного вивчення такі методи лікування: антиоксидантна терапія (Agarwal, et al., 2005), китайська фітотерапія (Burks-Wicks, et al., 2005, Xu, et al., 2003, Zhou and Qu, 2009), акупунктура (Gerhard and Postneek, 1992) та мануальна фізіотерапія (Wurn, et al., 2008).

Висновки та зауваження

Було проведено масштабний пошук в літературі альтернативних та комплементарних методів лікування безпліддя, пов'язаного з ендометріозом. Пошук здійснювався за такими ключовими термінами: блокада нервів, нейромодулятори, черезшкірна електронейростимуляція, акупунктура, біхевіоральна терапія, харчові добавки (в тому числі біологічно активні добавки, вітаміни, мінерали тощо), програми «пацієнт-експерт», рекреаційні препарати, рефлексотерапія, гомеопатія, психотерапія, традиційна китайська медицина, фітотерапія, заняття спортом та фізичні вправи. Не було виявлено жодних доказів позитивного впливу різних харчових добавок, комплементарних та альтернативних методів лікування на фертильність жінок з ендометріозом. Однак хворі на ендометріоз часто застосовують вказані методи терапії на додаток до традиційного медикаментозного та/або хірургічного лікування у спробах покращити якість життя та подолати захворювання і проблеми, пов'язані з використанням традиційних терапевтичних підходів.

Рекомендації

Група з розробки настанов не рекомендує використання харчових добавок і засобів альтернативної та комплементарної медицини при лікуванні безпліддя, пов'язаного з ендометріозом, оскільки потенційна користь та/або ризики згаданих засобів остаточно не з'ясовані. Однак Група з розробки настанов визнає, що деякі жінки, які звертаються до засобів комплементарної і альтернативної медицини, можуть відмічати певну користь від їх застосування.	**GPP**

Література

Agarwal A, Gupta S and Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol* 2005; **3**:28.

Burks-Wicks C, Cohen M, Fallbacher J, Taylor RN and Wieser F. A Western primer of Chinese herbal therapy in endometriosis and infertility. *Womens Health (Lond Engl)* 2005; **1**:447–463.

Chan E. Quality of efficacy research in complementary and alternative medicine. *JAMA* 2008; **299**:2685–2686.

Gerhard I and Postneek F. Auricular acupuncture in the treatment of female infertility. *Gynecol Endocrinol* 1992; **6**:171–181.

Harris P and Rees R. The prevalence of complementary and alternative medicine use among the general population: a systematic review of the literature. *Complement Ther Med* 2000; **8**:88–96.

Wurn BF, Wurn LJ, King CR, Heuer MA, Roscow AS, Hornberger K and Scharf ES. Treating fallopian tube occlusion with a manual pelvic physical therapy. *Altern Ther Health Med* 2008; **14**:18–23.

Xu X, Yin H, Tang D, Zhang L and Gosden RG. Application of traditional Chinese medicine in the treatment of infertility. *Human Fertil (Camb)* 2003; **6**:161–168.

Zhou J and Qu F. Treating gynaecological disorders with traditional Chinese medicine: a review. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2009; **6**:494–517.

4. МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ ДОПОМІЖНОЇ РЕПРОДУКЦІЇ

Вступ

В цьому розділі використовуються визначення Міжнародного комітету з моніторингу допоміжних репродуктивних технологій (ICMART) ВООЗ для термінів медичні технології допоміжної репродукції та допоміжні репродуктивні технології (Zegers-Hochschild, et al., 2009).

Під медичними технологіями допоміжної репродукції (MAR) слід розуміти «Досягнення вагітності за допомогою індукування овуляції, контрольованої стимуляції яєчників, ініціювання овуляції, допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) та внутрішньоматкової, інтрацервікальної інсемінації і внутрішньовагінального культивування спермою чоловіка/партнера або донора». Тобто, MAR включає внутрішньоматкову інсемінацію та допоміжні репродуктивні технології.

Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) визначаються як: «Всі методи лікування або процедури, спрямовані на досягнення вагітності, в яких маніпуляції з ооцитами людини та спермою або з ембріонами здійснюються в умовах in vitro. До таких методів/процедур належать, між іншим, екстракорпоральне запліднення та трансплантація ембріонів, перенесення гамет до фаллопієвої труби, перенесення зигот до фаллопієвої труби, перенесення ембріонів до маткової труби, кріоконсервація гамет та ембріонів, донація ооцитів та ембріонів та сурогатне материнство. Допоміжні репродуктивні технології не включають асистовану (штучну) інсемінацію спермою партнера жінки або донора».

Внутрішньоматкова інсемінація (ВМІ) використовувалась при лікуванні пар з безпліддям, пов’язаним з ендометріозом, зокрема мінімального та легкого ступеня

тяжкості. Ефективність застосування цього методу та порівняльні результати при безплідді нез'ясованої етіології залишається спірною.

Значна кількість жінок з ендометріозом середнього та тяжкого ступеня потребує використання ДРТ з метою настання вагітності. Важливими темами залишаються можливий вплив захворювання на остаточні результати та розуміння складових елементів лікування.

В другій частині цього розділу обговорюватиметься питання, наскільки медикаментозне чи хірургічне лікування до застосування ДРТ підвищує шанси вагітності та показники живонароджуваності у жінок з ендометріозом.

Література

Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, van der Poel S, The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. *Hum Reprod* 2009; **24**:2683–2687.

4.1 Медичні технології допоміжної репродукції у жінок з ендометріозом

Ключове питання

НАСКІЛЬКИ ЕФЕКТИВНИМИ Є МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ ДОПОМІЖНОЇ РЕПРОДУКЦІЇ У ВИПАДКУ БЕЗПЛІДДЯ, ПОВ'ЯЗАНОГО З ЕНДОМЕТРІОЗОМ

4.1.1 Внутрішньоматкова інсемінація жінок з ендометріозом

Клінічні дані

Ефективність застосування контрольованої стимуляції яєчників (КСЯ) за допомогою гонадотропінів та ВМІ вивчалась в рандомізованому контрольованому дослідженні за участі 103 пар з мінімальними та легкими формами ендометріозу, 53 з яких отримували лікування, а 50 знаходились в групі із застосуванням очікувальної тактики. Показники живонароджуваності були в 5,6 разів вищими серед пролікованих пар, ніж в контрольній групі (95% ДІ 1,18-17,4) (Tummon, et al., 1997). В одному рандомізованому дослідженні з наступним переходом в тривале автор Нульсен (Nulsen) з колегами порівнювали застосування гонадотропінів разом з ВМІ та самостійно ВМІ синхронізовано з рівнем лютеїнізуючого гормону в сечі. У 57 пар з мінімальними або легкими формами ендометріозу частота настання вагітності була в 5,1 разів вищою, ніж на тлі використання тільки ВМІ (95% ДІ 1,1-22,5) (Nulsen, et al., 1993).

Чи є результати аналогічними для безплідних пар з мінімальними або легкими формами ендометріозу та пар з безпліддям нез'ясованої етіології? В когортному дослідженні Омланд (Omland) та колеги порівнювали застосування протягом одного циклу кломіфену цитрату + менопаузальний гонадотропін людини з вмістом фолікулостимулюючого гормону (МГЛ/ФСГ) та МГЛ/ФСГ з штучною інсемінацією спермою чоловіка (ВМІ з інтраперитонеальною інсемінацією або без) у пар з безпліддям нез'ясованої етіології (119 пар) або з мінімальними чи легкими формами ендометріозу (49 пар, тільки діагностична лапароскопія). Частота

настання вагітності становила 33,6 і 16,3%, відповідно, (p<0,05) (Omland, et al., 1998). В дослідженні методом випадок-контроль частота вагітності після контрольованої стимуляції яєчників + гомологічної інсемінації були однаковими у жінок з мінімальними або легкими формами ендометріозу через 6 місяців після хірургічного лікування та у жінок з безпліддям нез'ясованої етіології (частота настання вагітності/цикл 20 і 20,5%) (Werbrouck, et al., 2006).

Автором Кім (Kim) разом з колегами в рандомізованому контрольованому дослідженні проводилось порівняння тривалого та ультратривалого протоколу застосування агоністів ГнРГ під час КСЯ до ВМІ у 80 жінок (всі ступені ендометріозу). Жодних відмінностей між клінічними рівнями частоти вагітності в різних протоколах у жінок з мінімальним або легким ендометріозом не виявлено. У жінок з ендометріозом III або IV ступеня клінічний показник частоти вагітності на цикл був значно вищим в групі з ультратривалим протоколом (50,0% (10/20)), ніж в групі з тривалим протоколом (19,0% (4/21)) (Kim, et al., 1996).

Вплив мінімальних форм ендометріозу на результати штучної інсемінації спермою донора нез'ясований. В класичній літературі зазначається негативний вплив, однак в подвійному сліпому когортному дослідженні (24 жінки з мінімальним ендометріозом, 51 жінка без ендометріозу) частота вагітностей становила, відповідно, 8,6 і 13,3% на цикл для штучної інсемінації спермою донора та 37,5 і 51,0% на одну жінку. Однак кількість пацієнток, що увійшли до дослідження, була нижчою за розрахований розмір вибірки (Matorras, et al., 2010).

Висновки та зауваження

У жінок з мінімальними та легкими формами ендометріозу застосування ВМІ з контрольованою стимуляцією яєчників може бути ефективним засобом підвищення рівня живонародження, якщо порівнювати з очікувальною тактикою. Крім цього, ВМІ з контрольованою стимуляцією яєчників може бути більш ефективним для покращення показників настання вагітності, ніж самостійна ВМІ, та мати однакову ефективність у жінок з мінімальним і легким ендометріозом через 6 місяців після хірургічного лікування та у жінок з безпліддям нез'ясованої етіології.

Рекомендації

У жінок з безпліддям та ендометріозом I/II ступеня за класифікацією AFS/ASRM, клінічні лікарі можуть виконувати внутрішньоматкову інсемінацію з контрольованою стимуляцією яєчників, замість очікувальної тактики, оскільки цей метод дозволяє підвищити рівень живонароджуваності (Tummon, et al., 1997).	**C**

У жінок з безпліддям та ендометріозом I/II ступеня за класифікацією AFS/ASRM, клінічні лікарі можуть виконувати внутрішньоматкову інсемінацію з контрольованою стимуляцією яєчників, замість самостійної внутрішньоматкової інсемінації, оскільки цей метод дозволяє підвищити рівень настання вагітності (Nulsen, et al., 1993).	**C**

У жінок з безпліддям та ендометріозом I/II ступеня за класифікацією AFS/ASRM, клінічні лікарі можуть розглядати проведення внутрішньоматкової інсемінації з контрольованою стимуляцією яєчників впродовж 6 місяців після хірургічного лікування, оскільки частота настання вагітності на тлі цього методу аналогічна частоті при безплідді нез'ясованої етіології (Werbrouck, et al., 2006).	**C**

Група з розробки настанов рекомендує застосування допоміжних репродуктивних технологій при безплідді, пов'язаному з ендометріозом, особливо в разі порушення функцій фаллопієвих труб або за наявності чоловічого фактору безпліддя, та/або якщо інші методи лікування виявились неефективними.	**GPP**

Література

Kim CH, Cho YK and Mok JE. Simplified ultralong protocol of gonadotrophin-releasing hormone agonist for ovulation induction with intrauterine insemination in patients with endometriosis. *Hum Reprod* 1996; **11**:398–402.

Matorras R, Corcóstegui B, Esteban J, Ramón O, Prieto B, Expósito A and Pijoan JI. Fertility in women with minimal endometriosis compared with normal women was assessed by means of a donor insemination program in unstimulated cycles. *Am J Obstet Gynecol* 2010; **203**:345e1–e6.

Nulsen JC, Walsh S, Dumez S and Metzger DA. A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. *Obstet Gynecol* 1993; **82**:780–786.

Omland AK, Tanbo T, Dale PO and Abyholm T. Artificial insemination by husband in unexplained infertility compared with infertility associated with peritoneal endometriosis. *Hum Reprod* 1998; **13**:2602–2605.

Tummon IS, Asher LJ, Martin JS and Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997; **68**:8–12.

Werbrouck E, Spiessens C, Meuleman C and D'Hooghe T. No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2006; **86**:566–571.

4.1.2 Допоміжні репродуктивні технології у жінок з ендометріозом

Клінічні дані

Вплив ендометріозу на успішність результатів після ЗІВ/ІКСІ:

В невеликому когортному дослідженні з вивчення результатів запліднення «ін вітро» (ЗІВ) в природному циклі (без стимуляції яєчників) клінічні показники частоти настання вагітності з розрахунку на цикл, на успішне отримання ооцитів та на перенесення ембріонів були однаковими в групі хворих на ендометріоз та групі з трубним фактором безпліддя і суттєво перевищували показники, відмічені у пар з безпліддям нез'ясованої етіології (Omland, et al., 2001).

Систематичний огляд показав, що частота настання вагітності є нижчою у жінок з ендометріозом, яким виконують ЗІВ (з стимуляцією яєчників), ніж у пацієнток з трубним безпліддям (Barnhart, et al., 2002). До огляду були включені 22 дослідження, що включали 2 377 циклів у жінок з ендометріозом та 4 383 у жінок без зазначеної патології. Після коригування на викривлення змінної показник частоти вагітності для жінок з I/II ступенем захворювання суттєво не відрізнявся

від показника для жінок з трубним фактором безпліддя (ВШ (95% ДІ) 0,79 (0,60-1,03)). Однак показники частоти вагітності у жінок з ендометріозом III/IV ступеня були значно нижчими, ніж у пацієнток з трубним фактором (ВШ 0,46 (0,28-0,74)) (Barnhart, et al., 2002).

Цей огляд є єдиним, що був присвячений згаданій темі, тому витлумачення результатів вимагає обережності, оскільки пошук обмежувався періодом з січня 1980 року по травень 1999 року (коли застосовувались інші препарати і технічні умови значно відрізнялись), не було виконано коригування на наявність медикаментозної чи хірургічної терапії до проведення ЗІВ і вагітність визначалась за рівнем хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ). Крім цього, Група з розробки настанов відмітила, що свідчення у деяких великих базах даних вказують на відсутність негативного впливу ендометріозу на показники настання вагітності [приміром, бази даних Спілки допоміжних репродуктивних технологій (SART) та Британського Агентства з репродуктивних технологій та ембріології (HFEA)].

Рандомізоване контрольоване дослідження за участі 246 жінок з мінімальними та легкими формами ендометріозу та ендометріомою показало, що рівень імплантації та клінічний рівень частоти настання вагітності після КСЯ за допомогою антагоністів ГнРГ не поступалися рівню, відміченому у пацієнток, що отримували за протоколом агоністи ГнРГ (Pabuccini, et al., 2007).

В двох дослідженнях з вивчення можливого впливу глибокого ендометріозу на ефективність ЗІВ/ІКСІ (інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїдів) були виявлені суперечливі результат.

Ризики, пов'язані зі стимуляцією яєчників при проведенні ЗІВ/ІКСІ у жінок з ендометріозом:

В чотирьох дослідженнях вивчалась частота рецидивів захворювання у жінок з ендометріозом, що проходили процедури MAR. Незважаючи на застосування різних критеріїв визначення рецидивів та різних періодів подальшого спостереження, всі дослідження дійшли висновку, що гонадотропна стимуляція яєчників для ЗІВ/ІКСІ не асоціюється з підвищенням ризику рецидивів захворювання (Benaglia, et al., 2011, Benaglia, et al., 2010, Coccia, et al., 2010, D'Hooghe, et al., 2006).

В групі з 214 жінок з ендометріозом, у яких отримували ооцити для проведення ЗІВ/ІКСІ із застосуванням антибіотикопрофілактики, не виявлено випадків внутрішньотазового абсцесу (Benaglia, et al., 2008).

Висновки та зауваження

Існують певні суперечності щодо впливу ендометріозу на рівень успішності процедур ЗІВ/ІКСІ. Повідомлялось, що частота настання вагітності після ЗІВ/ІКСІ є нижчою у пацієнтів з ендометріозом III і IV ступеня, в порівнянні з жінками, що мають трубний фактор безпліддя. У жінок з мінімальними та легкими формами ендометріозу й ендометріомою показники на тлі протоколу із застосуванням ГнРГ антагоністів можуть не поступатися показникам для протоколу з агоністами ГнРГ. Свідчення щодо зв'язку між глибоким ендометріозом та ефективністю ЗІВ/ІКСІ не виявлені.

Немає доказів стосовно підвищення кумулятивної частоти рецидивів ендометріозу після стимуляції яєчників для ЗІВ/ІКСІ у жінок з ендометріозом.
Використання антибіотикопрофілактики під час отримання ооцитів у жінок з ендометріомами вважається за доцільне.

Рекомендації

Група з розробки настанов рекомендує застосування допоміжних репродуктивних технологій при безплідді, пов'язаному з ендометріозом, особливо в разі порушення функцій фаллопієвих труб або за наявності чоловічого фактору безпліддя, та/або якщо інші методи лікування виявились неефективними	**GPP**

У жінок з безпліддям та ендометріозом клінічні лікарі можуть застосовувати допоміжні репродуктивні технології після хірургічного лікування, оскільки кумулятивна частота рецидивів ендометріозу не підвищується після контрольованої стимуляції яєчників з приводу ЗІВ/ІКСІ (Benaglia, et al., 2011, Benaglia, et al., 2010, Coccia, et al., 2010, D'Hooghe, et al., 2006).	**C**

У жінок з ендометріомами клінічні лікарі можуть застосовувати профілактику антибіотиками в час забору ооцитів, хоча ризик виникнення абсцесу яєчників після аспірації фолікулів є низьким (Benaglia, et al., 2008).	**D**

Література

Barnhart K, Dunsmoor-Su R and Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; **77**:1148–1155.

Benaglia L, Somigliana E, Iemmello R, Colpi E, Nicolosi AE and Ragni G. Endometrioma and oocyte retrieval-induced pelvic abscess: a clinical concern or an exceptional complication? *Fertil Steril* 2008; **89**:1263–1266.

Benaglia L, Somigliana E, Santi G, Scarduelli C, Ragni G and Fedele L. IVF and endometriosis-related symptom progression: insights from a prospective study. *Hum Reprod* 2011; **26**:2368–2372.

Benaglia L, Somigliana E, Vercellini P, Benedetti F, Iemmello R, Vighi V, Santi G and Ragni G. The impact of IVF procedures on endometriosis recurrence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; **148**:49–52.

Coccia ME, Rizzello F and Gianfranco S. Does controlled ovarian hyperstimulation in women with a history of endometriosis influence recurrence rate? *J Womens Health* 2010; **19**:2063–2069.

D'Hooghe TM, Denys B, Spiessens C, Meuleman C and Debrock S. Is the endometriosis recurrence rate increased after ovarian hyperstimulation? *Fertil Steril* 2006; **86**:283–290.

Omland AK, Fedorcsák P, Storeng R, Dale PO, Abyholm T and Tanbo T. Natural cycle IVF in unexplained, endometriosis-associated and tubal factor infertility. *Hum Reprod* 2001; **16**:2587–2592.

Pabuccu R, Onalan G and Kaya C. GnRH agonist and antagonist protocols for stage I-II endometriosis and endometrioma in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2007; **88**:832–839.

4.2 Медикаментозна терапія на додаток до допоміжних репродуктивних технологій у жінок з ендометріозом

Ключове питання

НАСКІЛЬКИ ЕФЕКТИВНОЮ Є МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ ДОДАТКОВО ДО ДРТ ПРИ БЕЗПЛІДДІ, ПОВ'ЯЗАНОМУ З ЕНДОМЕТРІОЗОМ?

Клінічні дані

Роль медичних технологій допоміжної репродукції (MAR) в лікуванні безпліддя, пов'язаного з ендометріозом, розглядалась в попередньому пункті і є добре вивченою. Після проведення численних нерандомізованих досліджень було висунуто припущення, що медикаментозна терапія ендометріозу до MAR може покращити результати шляхом поліпшення якості ооцитів або імплантаційної готовності ендометрію. Кокранівський огляд зосереджувався на питанні ролі ГнРГ (Sallam, et al., 2006); використання інших засобів медикаментозної терапії достеменно не вивчалось. В цьому огляді розглядаються результати трьох окремих досліджень із загальною кількістю суб'єктів 228. Автори відмічають, що з огляду на низьку якість зазначених досліджень можливі методологічні похибки. Відповідно у висновках автори огляду вказують на необхідність в проведенні високоякісних рандомізованих досліджень з використанням сучасних методів штучного запліднення. Незважаючи на це, автори дійшли висновку, що клінічна негативна регуляція протягом 3-6 місяців за допомогою ГнРГ у жінок з ендометріозом підвищує шанси клінічної вагітності в понад 4 рази. Ймовірність живонароджуваності також зростає, однак низька якість єдиного дослідження, що включало цей показник як критерій ефективності, не дозволяє достовірно визначити ступінь зростання. В зазначеному огляді та дослідженнях, що увійшли до нього, не розглядалось питання потенційного несприятливого впливу втручання, зокрема частота перерваних вагітностей, частота багатоплідних або позаматкових вагітностей.

Висновки та зауваження

У високоякісному Кокранівському огляді розглядалось питання, наскільки медикаментозна терапія ендометріозу до ДРТ покращує результати лікування безпліддя. Що стосується якості включених доказів, слід зазначити, що кількість досліджень, кількість залучених пацієнтів та якість досліджень були низькими. Однак результати цих досліджень співпадають в одному: корисному впливі застосування агоністів ГнРГ на результати ДРТ у жінок з ендометріозом. З огляду на вищезазначене, була складена наступна рекомендація категорії В.

Рекомендації

Клінічні лікарі можуть призначати агоністи ГнРГ на строк від 3 до 6 місяців перед застосуванням допоміжних репродуктивних технологій з метою покращення клінічного рівня настання вагітностей у жінок з безпліддям, хворих на ендометріоз (Sallam, et al., 2006).	**B**

Література

Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S and Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004635. [Edited (no change to conclusions), published in Issue 1, 2010.]

4.3 Хірургічні методи лікування на додаток до ДРТ у жінок з ендометріозом

Ключове питання

ЧИ ПОТРІБНО ЗАСТОСОВУВАТИ ХІРУРГІЧНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ДО ДРТ З МЕТОЮ ПОКРАЩЕННЯ РЕПРОДУКТИВНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ?

Як зазначалось раніше (пункт 3.2), хірургічне втручання може справляти позитивний вплив на частоту незапланованих вагітностей у жінок з ендометріозом. Виходячи з цього, може бути висунуте припущення, що застосування хірургічних методів лікування ендометріозу до ДРТ може бути ефективним засобом покращення репродуктивних результатів.

Цей пункт присвячений питанню використання хірургічного лікування перитонеального ендометріозу, ендометріоми яєчників (абляція, цистектомія, аспірація) та глибокого ендометріозу перед ДРТ.

4.3.1 Хірургічне втручання до ДРТ у жінок з перитонеальним ендометріозом

Клінічні дані

Що стосується впливу хірургічного лікування з приводу перитонеального ендометріозу, ретроспективне когортне дослідження показало, що хірургічне втручання може бути корисним для покращення результатів ДРТ. В групі з 399 жінок з мінімальними та легкими формами ендометріозу всі видимі ендометріоїдні гетеротопії були повністю видалені до ДРТ. В контрольній групі (262) жінки виконувалась тільки діагностична лапароскопія. В групі, де до ДРТ виконувалось хірургічне втручання, відмічене значне підвищення показників імплантації, вагітності та живонароджуваності. Крім цього, дослідники виявили скорочення часу до настання першої вагітності та вищу кумулятивну частоту вагітностей після хірургічного видалення ендометріоїдних гетеротопій перед застосуванням ДРТ (Opoien, et al., 2011). Однак це не означає, що перед ДРТ необхідно проводити лапароскопію у всіх жінок з безсимптомним захворюванням виключно для діагностики та подальшого лікування перитонеального ендометріозу з метою покращення результатів ДРТ.

Висновки та зауваження

Наявні докази щодо ефективності хірургічного втручання перед застосуванням ДРТ у жінок з мінімальними та легкими формами ендометріозу мають помірну якість і дозволяють рекомендувати наступне:

Рекомендації

У жінок з безпліддям та I/II ступенем ендометріозу за класифікацією AFS/ASRM, яким здійснюють лапароскопію перед застосуванням допоміжних репродуктивних технологій, клінічні лікарі можуть розглядати питання про повне хірургічне видалення ендометріоїдних гетеротопій з метою покращення показників живонароджуваності, хоча користь від цієї процедури остаточно не з'ясована (Opoien, et al., 2011).	**C**

Література

Opøien HK, Fedorcsak P, Byholm T and Tanbo T. Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment. *Reprod Biomed Online* 2011; **23**:389–395.

4.3.2 Хірургічне втручання до ДРТ у жінок з ендометріомою яєчників

Клінічні дані

Що стосується хірургічного лікування кіст, автори Кокранівського огляду, що здійснювався на підставі чотирьох рандомізованих досліджень за участі 312 жінок, дійшли висновку про відсутність доказів на користь того, що лапароскопічна аспірація або цистектомія ендометріоми до застосування ДРТ є більш ефективними, ніж очікувальна тактика, з огляду на частоту клінічних вагітностей (Benschop, et al., 2010).

Ці висновки підтвердились результатами систематичного огляду, в якому, однак, зазначалось, що резекція є більш ефективною, ніж дренування, щодо частоти рецидивів ендометріозу та болів, а також стосовно частоти незапланованих вагітностей (Hart, et al., 2008). В інших когортних дослідженнях меншого розміру були виявлені частково суперечливі результати. Автори одного когортного дослідження дійшли висновку, що вапоризація стінок кіст не справляє негативного впливу на результати ЗІВ (Donnez, et al., 2001). Для того, щоб відповісти на питання, чи необхідно видаляти невеликі ендометріоїдні кісти до застосування ДРТ, мають бути проведені додаткові рандомізовані контрольовані дослідження.

Висновки та зауваження

Лапароскопічна цистектомія яєчнику у жінок з односторонніми ендометріомами перед застосуванням ДРТ може бути неефективною в покращенні результатів циклу. Цей висновок складено на базі свідчень з декількох досліджень, однак він є необґрунтованим через недостатню послідовність витлумачення результатів. Виходячи з відмінностей в показниках частоти вагітності, деякі автори радять проводити цистектомію, натомість інші рекомендують з обережністю використовувати хірургічні втручання з огляду на можливий шкідливий вплив на оваріальний резерв.

Клінічні докази та рекомендації щодо хірургічного лікування болю у жінок з ендометріомами яєчників розглядались в пункті 2.4d.

Рекомендації

У жінок з безпліддям та ендометріомою розмірами більше 3 см не виявлено доказів, що цистектомія до застосування допоміжних репродуктивних технологій покращує показник частоти вагітності (Benschop, et al., 2010, Donnez, et al., 2001, Hart, et al., 2008).	**A**

У жінок з ендометріомою розмірами більше 3 см Група з розробки настанов рекомендує клінічним лікарям розглядати питання про проведення тільки цистектомії до застосування допоміжних репродуктивних технологій з метою полегшення болю, пов'язаного з ендометріозом, або покращення доступу до фолікулів.	**GPP**

Група з розробки настанов рекомендує клінічним лікарям консультувати жінок з ендометріомами про ризики зниження функції яєчників після хірургічного втручання та можливу втрату овариального резерву. Якщо жінці раніше виконували операцію на яєчниках, рішення про проведення хірургічного втручання потребує ретельного зважування.	**GPP**

Література

Benschop L, Farquhar C, van der Poel N and Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD008571.

Donnez J, Wyns C and Nisolle M. Does ovarian surgery for endometriomas impair the ovarian response to gonadotropin? *Fertil Steril* 2001; **76**:662-665.

Hart RJ, Hickey M, Maouris P and Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004992. [Edited (no change to conclusions), published in Issue 5, 2011.]

4.3.3 Хірургічне втручання до ДРТ у жінок з глибоким ендометріозом

Клінічні дані

Хірургічне лікування з приводу глибокого ендометріозу здійснюється переважно через наявність болів, а не з огляду на безпліддя. В одному когортному дослідженні, в якому жінки з глибоким ендометріозом могли обрати хірургічне втручання до ДРТ або самостійне застосування ДРТ, повідомляється більш високий рівень настання вагітності після хірургічного втручання в комплексі з ДРТ (Bianchi, et al., 2009). Однак показник живонароджуваності в обох групах не відрізнявся. В іншому когортному дослідженні не було виявлено позитивного впливу застосування хірургічного лікування до ДРТ у жінок з глибоким ендометріозом (Papaleo, et al., 2011).

Висновки та зауваження

В літературі не знайдено жодних доказів на користь того, щоб рекомендувати проведення хірургічної резекції глибоких ендометріоїдних вузлів перед застосуванням ДРТ у жінок з безпліддям, хворих на ендометріоз, з метою

покращення репродуктивних результатів. Однак такі жінки часто страждають від болів, і тому потребують хірургічного лікування.
Більш детальна інформація про хірургічне лікування болю у жінок з ендометріозом, в тому числі дані про частоту ускладнень, викладена в пункті 2.4e.

Рекомендації

Ефективність хірургічної резекції глибоких ендометріоїдних вузлів до застосування допоміжних репродуктивних тенхологій у жінок з безпліддям, пов'язаним з ендометріозом, належним чином не встановлено, що стосується репродуктивних результатів (Bianchi, et al., 2009, Papaleo, et al., 2011).	**C**

Література

Bianchi PH, Pereira RM, Zanatta A, Alegretti JR, Motta EL and Serafini PC. Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; **16**:174–180.

Papaleo E, Ottolina J, Viganò P, Brigante C, Marsiglio E, De Michele F and Candiani M. Deep pelvic endometriosis negatively affects ovarian reserve and the number of oocytes retrieved for in vitro fertilization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; **90**:878–884.

5. МЕНОПАУЗА У ЖІНОК З ЕНДОМЕТРІОЗОМ

Вступ

Гормональні методи лікування широко застосовуються у жінок, що страждають на симптоми менопаузи. Оскільки ендометріоз є естроген-залежним захворюванням, використання гормональної терапії у жінок з симптомами менопаузи та ендометріозом в анамнезі може повторно активувати остаточні явища хвороби або призвести до появи нових гетеротопій. Однак відмова від застосування у таких жінок гормональних методів лікування може погіршити довготривалі наслідки гіпоестрогенемії, спричиненої попередньою медикаментозною терапією агоністами ГнРГ та/або двосторонньою оваріектомією в молодому віці.
Ймовірність злоякісного переродження ендометріоїдних гетеротопій та режими гормональної терапії, що підходять для застосування у жінок з ендометріозом в анамнезі, що мають симптоми менопаузи, належать до важливих питань, що потребують обговорення.

Ключове питання

ЯКИМ ЧИНОМ СЛІД ПРОВОДИТИ ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ МЕНОПАУЗИ У ЖІНОК З ЕНДОМЕТРІОЗОМ В АНАМНЕЗІ?

Клінічні дані

Під час пошуку в літературі було виявлено системний огляд, що включав два рандомізованих контрольованих дослідження з вивчення рецидивів болю та ендометріоїдних гетеротопій у пацієнток, направлених на двосторонню оваріектомію (Al Kadri, et al., 2009). В першому дослідженні 10 пацієнток

отримували безперервний черезшкірний естроген плюс циклічний пероральний прогестаген, а 11 – тиболон. Через 12 місяців у 4 жінок з першої групи і 1 жінки з другої спостерігались помірні тазові болі. В другому дослідженні 115 пацієнток отримували безперервно трансдермальний естроген плюс циклічний пероральний прогестерон, а 57 пацієнток – не отримували жодного гормонального лікування. Через 45 місяців рецидиви болю відмічені у 4 пацієнток з пролікованої групи та у жодної жінки з групи, де лікування не застосовувалось. Рецидиви ендометріозу спостерігались у 2/115 пролікованих пацієнток і у жодної пацієнтки з контрольної групи. (2 жінкам потребувалось проведення повторної операції). Різниця виявилась статистично незначимою, однак автори виділили остаточні явища захворювання як фактор ризику рецидивів (Al Kadri, et al., 2009).

В жодному з включених досліджень не повідомлялось про злоякісне переродження або смертність.

Дані стосовно застосування режиму замісної гормональної терапії відсутні. З огляду на базові знання про еутопічну та ектопічну тканини ендометрію, видається доцільним рекомендувати застосування комбінованих естроген-прогестагенових режимів у пацієнток, що вимагають терапії естрогенами. Дані на підтвердження того, що використання тільки естрогенів може виступати фактором ризику злоякісних новоутворень яєчників у пацієнток з ендометріозом з високим індексом маси тіла також є дуже обмеженими.

Крім цього, залишається невідомо, через який час після хірургічної менопаузи найкраще починати застосування гормональної терапії, а наявні свідчення не дозволяють відповісти на це питання.

Відсутні дані щодо можливих наслідків використання негормональної медикаментозної терапії в цьому випадку.

Висновки та зауваження

Можна зробити висновок, що, хоча й неможливо виключати ймовірність рецидивів болю та/або ендометріозу на тлі гормональної замісної терапії, наявні в літературі докази недостатні, для того, щоб відмовитись від застосування цього методу лікування у жінок з тяжкими менопаузальними симптомами з метою їх полегшення.

Не було виявлено жодних високоякісних доказів стосовно рецидивів захворювання у жінок в менопаузі з ендометріозом, що отримували замісну гормональну терапію. Загалом, в різних повідомленнях використовувались різні режими.

Незважаючи на те, що пошук в літературних джерелах включав жінок з ендометріозом як після хірургічної менопаузи, так і після природної, свідчення щодо останніх не виявлені. Рекомендації для пацієнток з хірургічною менопаузою можуть однаково застосовуватись і у жінок з ендометріозом та природною менопаузою, з урахуванням відмінностей між цими категоріями пацієнток (як то, вік, поступова чи раптова поява симптомів менопаузи).

Рекомендації

У жінок з хірургічно індукованою менопаузою внаслідок наявності ендометріозу, естроген-прогестагенова терапія або тиболон можуть бути ефективними засобами лікування симптомів менопаузи (Al Kadri, et al., 2009).	**B**

Група з розробки настанов рекомендує клінічним лікарям уникати застосування монотерапії естрогенами у жінок в постменопаузі після гістеректомії та з ендометріозом в анамнезі. Однак теоретична користь попередження повторної активації захворювання та злоякісного переродження залишкових явищ хвороби повинна розглядатись в контексті підвищення системного ризику, пов'язаного з використанням комбінованих естроген-прогестагенових препаратів або тиболону.	**GPP**

Група з розробки настанов рекомендує клінічним лікарям у жінок з ендометріозом в анамнезі після хірургічної менопаузи продовжувати застосування комбінованих естроген-прогестагенових препаратів або тиболону, принаймні до досягнення жінкою віку природної менопаузи.	**GPP**

Література

Al Kadri H, Hassan S, Al-Fozan HM and Hajeer A. Hormone therapy for endometriosis and surgical menopause. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD005997.

6. БЕЗСИМПТОМНИЙ ЕНДОМЕТРІОЗ

Вступ

Безсимптомний ендометріоз визначається як випадкове виявлення перитонеального, оваріального або глибокого ендометріозу, що не супроводжується тазовими болями та/або безпліддям. Справжня поширеність безсимптомного перитонеального ендометріозу невідома, однак у 3-45% жінок, що проходили процедуру лапароскопічної стерилізації було діагностовано ендометріоз (Gylfason, et al., 2010, Rawson, 1991).

Ключове питання

ЧИ СПРИЯЄ ХІРУРГІЧНЕ ВТРУЧАННЯ ВИПАДКОВОМУ ВИЯВЛЕННЮ БЕЗСИМПТОМНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ?

Клінічні дані

Не можна рекомендувати застосування хірургічної резекції або абляції (що супроводжуються ризиками ушкодження кишечнику, сечового міхура, сечоводів та кровоносних судин) для випадкового виявлення безсимптомного ендометріозу, оскільки на сьогодні клінічні дослідження з оцінки користі застосування хірургічних втручань з цією метою відсутні. Крім того, ризик перетворення мінімальних безсимптомних форм захворювання в симптомні є низьким (Moen and Stokstad, 2002). Проте, зважаючи на інші можливі негативні наслідки ендометріозу

(зокрема, вплив на фертильність, підвищений ризик канциноми яєчників), існує потреба в проведення рандомізованих контрольованих/когортних досліджень, щоб встановити, чи можна рекомендувати хірургічні втручання (Pearce, et al., 2012).

Висновки та зауваження

Враховуючи брак доказів, група з розробки настанов склала наступні принципи належної практики для випадкового виявлення безсимптомного ендометріозу в момент хірургічного втручання. Група з розробки настанов рекомендує клінічним лікарям дотримуватись національних настанов стосовно лікування кіст яєчників, виявлених випадково під час ультразвукового дослідження.

Оскільки природний перебіг захворювання невідомий, та незважаючи на невелику ймовірність перетворення безсимптомної форми захворювання на симптомну, Група з розробки настанов дотримується такої загальної думки, що в обов'язки клінічних лікарів входить інформування пацієнток про випадкове виявлення ендометріозу.

Рекомендації

Група з розробки настанов не рекомендує клінічним лікарям здійснювати в плановому порядку хірургічну резекцію та абляцію з метою випадкового виявлення безсимптомного ендометріозу під час хірургічного втручання, оскільки природний перебіг захворювання остаточно не з'ясований.	**GPP**

Група з розробки настанов рекомендує клінічним лікарям надавати пацієнткам повну інформацію та консультації щодо будь-якого випадку супутнього виявлення ендометріозу.	**GPP**

Література

Gylfason JT, Kristjansson KA, Sverrisdottir G, Jonsdottir K, Rafnsson V and Geirsson RT. Pelvic endometriosis diagnosed in an entire nation over 20 years. *Am J Epidemiol* 2010; **172**:237–243.

Moen MH and Stokstad T. A long-term follow-up study of women with asymptomatic endometriosis diagnosed incidentally at sterilization. *Fertil Steril* 2002; **78**:773–776.

Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, Nagle CM, Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012; **13**:385–394.

Rawson JM. Prevalence of endometriosis in asymptomatic women. *J Reprod Med* 1991; **36**:513–515.

7. ПРОФІЛАКТИКА ЕНДОМЕТРІОЗУ

Вступ

Метою первинної профілактики є попередження розвитку ендометріозу у здорових жінок без наявності симптомів захворювання.

Оскільки причина виникнення ендометріозу невідома, ефективність первинної профілактики є обмеженою. Одним з факторів ризику розвитку ендометріозу

вважається наявність цієї патології у найближчого родича, однак специфічний спадковий механізм розвитку захворювання залишається невідомим. Зростання поширеності захворювання, виявлене у родичів першого ступеня жінок з ендометріозом піднімає питання у батьків та членів родин про можливі засоби попередження розвитку ендометріозу. Внаслідок цього, нами було проведено пошук в літературних джерелах методів втручань, що можуть впливати на розвиток ендометріозу, але не спеціально для жінок, що входять до групи підвищеного ризику виникнення захворювання. Однак втручання для попередження розвитку захворювання можуть бути корисними і для таких жінок.

Ключове питання

НАСКІЛЬКИ ВАЖЛИВОЮ Є ПЕРВИННА ПРОФІЛАКТИКА ЕНДОМЕТРІОЗУ?

Клінічні дані

Якщо порівнювати жінок з хірургічно діагностованим ендометріозом та жінок без діагностованого ендометріозу, стає очевидним, що поточне застосування пероральних контрацептивів захищає від розвитку ендометріозу, однак цей ефект не спостерігається у жінок, що використовували контрацептиви раніше або будь-коли в минулому (Vercellini, et al., 2011). Проте захисна дія, що спостерігається у жінок під час прийому пероральних контрацептивів, може бути пов’язана з відстроченням хірургічного обстеження через тимчасове пригнічення болю (Vercellini, et al., 2011).

Після коригування на викривлення змінної відмічене незначне зменшення частоти ендометріозу у жінок передклімактеричного віку з високим рівнем рухової активності (≥42 метаболічний еквівалент (MET)-годин/тиждень) в порівнянні з жінками, що мають низький рівень активності (<3 MET-годин/тиждень) [відношення ризиків (95% ДІ) 0,89 (0,77-1,03)]. Сорок дві MET-години відповідають 6 годинам бігу або 8 годинам велосипедної прогулянки. Співставлення обмежувалось пацієнтками без існуючого зараз чи в анамнезі безпліддя (p=0,002, тест на гетерогенність). Жодного зв’язку з відсутністю активності не відмічено (Vitonis, et al., 2010).

Висновки та зауваження

Нами було проведено масштабний пошук в літературних джерелах інформації про ендометріоз та первинну профілактику, а також про фактори, що пов’язуються з частотою, поширеністю та розвитком ендометріозу. Були виявлені свідчення тільки стосовно пероральних контрацептивів та фізичного навантаження:

Рекомендації

Корисність застосування пероральних контрацептивів з метою первинної профілактики ендометріозу остаточно не з’ясована (Vercellini, et al., 2011).	**C**

Корисність застосування фізичних вправ для первинної профілактики ендометріозу остаточно нез'ясована (Vitonis, et al., 2010).	**C**

Література

Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, Somigliana E, Parazzini F, Abbiati A and Fedele L. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011; **17**:159–170.

Vitonis AF, Hankinson SE, Hornstein MD and Missmer SA. Adult physical activity and endometriosis risk. *Epidemiology* 2010; **21**:16–23.

8. ЕНДОМЕТРІОЗ І РАК

Вступ

Зв'язок між ендометріозом та раком вивчався в декількох когортних дослідженнях та дослідженнях методом випадок-контроль. Тривають дискусії щодо наявністю зв'язку між різними формами раку та природи цього зв'язку. Немає єдиної думки стосовно того, за допомогою яких засобів можна вплинути на фактори ризику розвитку раку у жінок з ендометріозом.

Ключове питання

ЯКА ІНФОРМАЦІЯ МОЖЕ ПОВІДОМЛЯТИСЬ ЖІНКАМ З ЕНДОМЕТРІОЗОМ СТОСОВНО РОЗВИТКУ РАКУ?

Клінічні дані

Ендометріоз не пов'язується зі зростанням загального ризику розвитку раку (Somigliana, et al., 2006).

Діагноз ендометріоз асоціюється з підвищенням ризику виникнення раку яєчників. В усіх дослідженнях методом випадок-контроль (n=6) та більшості (5/6) когортних досліджень відношення шансів (ВШ), відносний ризик (ВР) або стандартизоване співвідношення захворюваності (SIR) коливались в межах 1,3-1,9. Взаємозв'язок є вищим при гістологічно підтвердженому ендометріоїдному та світлоклітинному раку яєчників (ВР ≈ 3) (Munksgaard and Blaakaer, 2011, Sayasneh, et al., 2011).

Незважаючи на підвищення SIR у пацієнток з ендометріозом, якщо порівнювати з контрольною групою, частота розвитку раку яєчників в обох групах є низькою. Приміром, в когортному дослідженні, що проводилось автором Мелін (Melin) з колегами, показник SIR становив 1,43 (95% ДІ 1,19-1,71). Ризик розвитку раку в цьому дослідженні (період подальшого спостереження – 12,7 років) складав 0,027 у пацієнток з ендометріозом і 0,019 у жінок з контрольної групи, тобто через 12,7 років рак яєчників виник в середньому у 3 з 100 пацієнток хворих на ендометріоз та у 2 з 100 жінок з контрольної групи (Melin, et al., 2006).

В когортних дослідженнях (n=3) частота неходжкінської лімфоми підвищилась у жінок з ендометріозом (Somigliana, et al., 2006).

Зв'язок між ендометріозом та раком молочних залоз остаточно не з'ясований. Ризик раку молочних залоз підвищився у жінок з ендометріозом у 3 з 8 когортних дослідженнях (відсутність підвищення в 5 дослідженнях) та в 4 з 5 досліджень

методом випадок-контроль (в 1 дослідженні ризик знизився) (Munksgaard and Blaakaer, 2011).
Ендометріоз не пов'язується з жодними змінами ризику розвитку раку матки (Munksgaard and Blaakaer, 2011).
В більшості когортних досліджень (2/3) та в одному дослідженні методом випадок-контроль ендометріоз асоціювався зі зниженням ризику розвитку раку шийки матки (Munksgaard and Blaakaer, 2011).

Висновки та зауваження

Не виявлено причинного взаємозв'язку між ендометріозом та раком яєчників. Свідчення щодо того, за допомогою яких засобів можна зменшити підвищений ризик розвитку раку яєчників та неходжкінської лімфоми у жінок з ендометріозом, відсутні. Зниження ризику виникнення раку шийки матки пояснюється збільшенням числа направлень на консультації до спеціалістів та посиленням нагляду за жінками з ендометріозом. Внесення змін до діючих загальних принципів лікування ендометріозу потребує наявності більшої кількості доказів.

Рекомендації

Група з розробки настанов рекомендує клінічним лікарям інформувати жінок з ендометріозом, що цікавляться даними про ризики розвитку у них раку, про наступне: **1) немає жодних доказів, що ендометріоз спричиняє рак,** **2) серед жінок з ендометріозом не відмічено підвищення загальної частоти розвитку раку,** **3) деякі форми раку (рак яєчниківв та неходжкінська лімфома) дещо частіше зустрічаються у жінок з ендометріозом.**	**GPP**

Група з розробки настанов рекомендує клінічним лікарям пояснювати частоту розвитку деяких видів раку жінкам з ендометріозом в абсолютних числах.	**GPP**

Група з розробки настанов рекомендує не вносити змін до діючих принципів лікування ендометріозу стосовно злоякісних новоутворень, оскільки клінічні дані щодо можливих засобів зниження незначно підвищеного ризику розвитку раку яєчників або неходжкінської лімфоми у жінок з ендометріозом відсутні.	**GPP**

Література

Melin A, Sparén P, Persson I and Bergqvist A. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod* 2006; 21:1237–1242.

Munksgaard PS and Blaakaer J. The association between endometriosis and gynecological cancers and breast cancer: a review of epidemiological data. *Gynecol Oncol* 2011; 123:157–163.

Sayasneh A, Tsivos D and Crawford R. Endometriosis and ovarian cancer: a systematic review. *ISRN Obstet Gynecol* 2011; 2011:140310.

Somigliana E, Vigano P, Parazzini F, Stoppelli S, Giambattista E and Vercellini P. Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecol Oncol* 2006; 101:331–341.

Додаток 1: Скорочення

AFS	Американське товариство фертильності
ДРТ	Допоміжні репродуктивні технології
ASRM	Американська спілка з репродуктивної медицини
ДІ	Довірчий інтервал
КСЯ	Контрольована стимуляція яєчників
ФСГ	Фолікулостимулюючий гормон
GDG	Група з розробки настанов
GIN	Міжнародна база настанов
аГнРГ	Аналоги гонадотропін-рилізинг-гормону
GPP	Принципи належної практики
ХГЛ	Хоріонічний гонадотропін людини
МГЛ	Менопаузальний гонадотропін людини
ЗГТ	Замісна гормональна терапія
ІКСІ (ICSI)	Інтрацитоплазматична спермін’єкція
ВМІ	Внутрішньоматкова інсемінація
ЗІВ (IVF)	Запліднення «ін вітро»
ЛГ	Лютеїнізуючий гормон
ЛНГ-ВМС	Внутрішньоматкова система з вивільненням левоноргестрелу
LR	Відношення правдоподібності
LUNA	Лапароскопічна абляція матково-крижового нерву
MAR	Медичні технології допоміжної репродукції
МЕТ	Метаболічний еквівалент
МПА	Медроксипрогестерону ацетат
МРТ	Магнітно резонансна томографія
NEA	Норетистерону ацетат
NPV	Прогностична цінність негативного результату
НПЗП	Нестероїдні протизапальні препарати
ОСР	Таблетки перорального контрацептиву
ВШ	Відношення шансів
PPV	Прогностична цінність позитивного результату
PR	Частота вагітності
PSN	Пресакральна нейректомія
RCT	Рандомізоване контрольоване дослідження
RES	Ректальна ендоскопічна ультрасонографія
ВР	Відносний ризик
SIR	Стандартизоване співвідношення захворюваності
ТСМ	Традиційна китайська медицина
TENS	Черезшкірна електронейростимуляція
TVS	Трансвагінальне УЗД
VAS	Шкала візуальних аналогів болю
WERF	Всесвітній дослідницький фонд ендометріозу

ДОДАТОК 2: ГЛОСАРІЙ

Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ): Всі методи лікування або процедури, спрямовані на досягнення вагітності, в яких маніпуляції з ооцитами людини та спермою або з ембріонами здійснюються в умовах in vitro. До таких методів/процедур належать, між іншим, екстракорпоральне запліднення та трансплантація ембріонів, перенесення гамет до фаллопієвої труби, перенесення зигот до фаллопієвої труби, перенесення ембріонів до маткової труби, кріоконсервація гамет та ембріонів, донація ооцитів та ембріонів та сурогатне материнство. Допоміжні репродуктивні технології не включають асистовану (штучну) інсемінацію спермою партнера жінки або донора (Zegers-Hochschild, et al., 2009).

Контрольована стимуляція яєчників (КСЯ): З метою застосування ДРТ – фармакологічне лікування, спрямоване на індукування дозрівання декількох оваріальних фолікулів для отримання більш ніж одного ооцита під час аспірації фолікулів (Zegers-Hochschild, et al., 2009).

Дисхезія: Болісна або ускладнена дефекація.

Дисменорея: Болісна менструація.

Диспареунія: Болісний статевий акт.

Дизурія: Болісне сечовиділення.

Гематурія: Наявність крові в сечі.

Тяжкі менструальні кровотечі: Аномально тяжкі й тривалі менструації через однакові проміжки часу (менорагія).

Запліднення «ін вітро» (ЗІВ): Процедура ДРТ, яка включає екстракорпоральне запліднення (Zegers-Hochschild, et al., 2009).

Безпліддя (клінічне визначення): Захворювання репродуктивної системи, що визначається як неможливість досягнення клінічної вагітності через 12 місяців або більше регулярних статевих стосунків без використання засобів контрацепції (Zegers-Hochschild, et al., 2009).

Інтрацитоплазматична спермін'єкція (ІКСІ): Процедура, під час якої один спермій вводиться в цитоплазму ооцита (Zegers-Hochschild, et al., 2009).

Медичні технології допоміжної репродукції (MAR): Досягнення вагітності за допомогою індукування овуляції, контрольованої стимуляції яєчників, ініціювання овуляції, допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) та внутрішньоматкової, інтрацервікальної інсемінації і внутрішньовагінального культивування спермою чоловіка/партнера або донора (Zegers-Hochschild, et al., 2009).

ЗІВ в природному циклі: Процедура ЗІВ, при якій забір одного або більше ооцитів з яєчників відбувається під час самовільного менструального циклу без використання будь-яких препаратів (Zegers-Hochschild, et al., 2009).

Репродуктивна хірургія: Хірургічні процедури, що виконуються з метою діагностики, збереження, виправлення та/або поліпшення репродуктивної функції (Zegers-Hochschild, et al., 2009).

Література

Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, van der Poel S, International Committee for Monitoring Assisted Reproductive T and World Health O. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. *Human reproduction* 2009; **24**:2683-2687.

ДОДАТОК 3: ГРУПА З РОЗРОБКИ НАСТАНОВ

Ці настанови було розроблено групою з розробки настанов (GDG), сформованою Спеціалізованою групою з проблем ендометріозу та ендометрію Європейської асоціації репродукції людини та ембріології (ESHRE). До складу GDG увійшли клінічні лікарі, що вивчають проблеми пацієнток з ендометріозом, спеціаліст з питань методології наукових публікацій і представник пацієнтів.

Керівник GDG

Д-р Герард А.Й. Дюнсельман (Dr. Gerard A.J. Dunselman)	Університетська лікарня Маастріхта (Academic Hospital Maastricht) (Нідерланди)

Члени GDG

Д-р Крістіан Бекер (Christian Becker)	Наффільдське відділення акушерства та гінекології, Університет Оксфорда (Nuffield Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Oxford (UK) (Великобританія)
Проф. д-р Карлос Кальхас-Йорге (Carlos Calhaz-Jorge)	Медичний факультет Лісабону (Faculdade de Medicina de Lisboa (Потругалія)
Проф. Томас Д'Хоге (Thomas D'Hooghe)	Мережа університетських лікарень Гастхейсберга (University Hospitals Gasthuisberg), Університет Левена (Бельгія)
Д-р М. Оскарі Хейкінхеймо (M. Oskari Heikinheimo)	Центральна лікарня Гельсінського університету (Helsinki University Central Hospital) (Фінляндія)
Д-р Ендрю В. Хорн (Andrew W. Horne)	Медична дослідницька рада Центру репродуктивного здоров'я, Університет Единбургу (MRC Centre for Reproductive Health, University of Edinburgh) (Сполучене Королівство Великої Британії та Північної Ірландії)
Проф. медицини Людвіг Кізель (Ludwig Kiesel)	Університетська лікарня Мюнстера (University Hospital of Münster) (Німеччина)
Д-р Аннемік Неп (Annemiek Nap)	Лікарня Рейнстате, Арнем (Rijnstate Arnhem) (Нідерланди)
Д-р Віллianне Нелен (Willianne Nelen)	Медичний центр Радбаудського університету в м. Неймехен (Radboud University Nijmegen Medical Centre) (Нідерланди)
Д-р Ендрю Прентіс (Andrew Prentice)	Кембриджський університет (University of Cambridge) (Великобританія)
Д-р Ертан Сарідоган (Ertan Saridogan)	Лікарня університетського коледжу Лондона (University College London Hospital) (Сполучене Королівство Великої Британії та Північної Ірландії)
Д-р Девід Соріано (David Soriano)	Центр з питань ендометріозу, Медичний центр імені Шеба (Endometriosis Center, Sheba Medical Center) Тель-ха-Шомер (Ізраїль)

Представник пацієнтів

Пані Біанка Де Бай (Bianca De Bie)	Фонд з проблем ендометріозу (Endometriose Stichting) (Нідерланди)

Спеціаліст з методології

Д-р Наталі Вермюлен (Natalie Vermeulen)	Європейське товариство репродукції людини та ембріології

Представник виконавчого комітету ESHRE

Проф. д-р Карлос Кальхас-Йорге (Carlos Calhaz-Jorge)

Заяви про наявність/відсутність зацікавленості

Усіх членів Групи з розробки настанов попросили повідомити про можливі конфлікти інтересів шляхом заповнення відповідних форм розкриття інформації (дивіться рекомендації ESHRE щодо розробки настанов).

Ім'я	**Конфлікт інтересів**
Д-р Герард А.Й. Дюнсельман (Gerard A.J. Dunselman)	*Гонорар за консультацію, що сплачується компанією «Ебботт» (Abbott)*
Д-р Крістіан Бекер (Christian Becker)	*Грант на наукові дослідження компанії «Байєр» (Bayer)*
Проф. д-р Карлос Кальхас-Йорге (Carlos Calhaz-Jorge)	*Гонорар за консультацію та виступ, що сплачується компаніями «МСД» (MSD) і «Гедеон Ріхтер» (Gedeon Richter)*
Проф. Томас Д'Хоге (Thomas D'Hooghe)	*Гранти на наукові дослідження компаній «Мерк Сероно» (Merck Serono), «Шерінг-Плау» (Schering Plough), «Феррінг» (Ferring), «Байєр Хелскеар» (Bayer Healthcare). Гонорари за консультації, що сплачуються компаніями «Мерк Сероно» (Merck Serono), «Шерінг-Плау» (Schering Plough), «Феррінг» (Ferring), «Байєр Хелскеар» (Bayer Healthcare), «Астеллас» (Astellas), «Преглем» (Preglem), «Роше» (Roche) і «Протеоміка» (Proteomika).*
Пані Біанка Де Бай (Bianca De Bie)	*Дані відсутні.*
Д-р М. Оскарі Хейкінхеймо (M. Oskari Heikinheimo)	*Гонорар за консультацію та виступ, що сплачується компаніями «Байєр АГ» (Bayer AG) і «МСД» (MSD).*
Д-р Ендрю В. Хорн (Andrew W. Horne)	*Дані відсутні.*
Д-р Людвіг Кізель (Ludwig Kiesel)	*Гранти на наукові дослідження, гонорари за консультацію та виступи, що сплачуються*

	компанією «Байєр-Шерінг» (Bayer-Schering).
Д-р Аннемік Неп (Annemiek Nap)	*Гонорари за консультацію, що сплачуються компанією «Мерк-Сероно» (Merck-Serono).*
Д-р Віллianне Нелен (Willianne Nelen)	*Гонорари за виступ, що сплачуються компанією «РКОГ» (RCOG).*
Д-р Ендрю Прентіс (Andrew Prentice)	*Дані відсутні.*
Д-р Ертан Сарідоган (Ertan Saridogan)	*Гонорар за консультацію, що сплачується компанією «Байєр-Шерінг» (Bayer-Schering). Гонорари за виступи, сплачувані компаніями «Етікон» (Ethicon), «Карл Сторц» (Karl Storz) і «Гедеон Ріхтер» (Gedeon Richter).*
Д-р Девід Соріано (David Soriano)	*Гонорар за консультацію, що сплачується компанією «Байєр» (Bayer).*
Д-р Наталі Вермюлен (Natalie Vermeulen)	*Дані відсутні.*

До того ж, з метою мінімізації можливого конфлікту інтересів експертом GDG і спеціалістом з питань методології (у яких відсутні конфлікти інтересів) було проведено узагальнення одержаних доказів. Під час розподілу основних питань між членами GDG було враховано можливий вплив конфлікту інтересів. Запобіганню конфлікту інтересів також сприяли обговорення доказів та складання проекту рекомендацій Групою з розробки настанов до досягнення повного консенсусу між її членами.

ДОДАТОК 4: ДОСЛІДНИЦЬКІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Під час опрацювання наукової літератури та обговорення наявності й переконливості доказів було виявлено кілька аспектів, відомості про які є недостатніми для надання відповіді на основні питання. В інтересах жінок, що страждають на ендометріоз, Група з розробки настанов рекомендує проведення додаткових досліджень у цій сфері, що мають бути спрямовані на докладне вивчення виявлених прогалин, а також виконання науковцями серії високоякісних рандомізованих контрольованих та/або когортних досліджень для надання відповідей на нижченаведені клінічні питання.

Основні питання, пов'язані з ендометріозом, які потребують докладнішого вивчення:

- Ефективність хірургічного втручання з приводу ендометріозу III-IV стадій (класифікація AFS/ASRM) порівняно з безпосереднім застосуванням ДРТ.
- Діагностична цінність лапароскопії з проведенням чи без проведення гістологічної верифікації
- Вторинна профілактика ендометріозу
- Найефективніша тактика лікування ендометріоїдних кіст яєчника розміром від 3 см у пацієнток із показанням для використання допоміжних репродуктивних технологій, з урахуванням репродуктивних наслідків після ДРТ: необхідне порівняння трьох груп пацієнток, у яких застосовувалися різні методи лікування: безпосереднє застосування ДРТ, 6-місячний курс лікування з використанням агоніста гонадотропін-рилізинг гормона (ГнРГ) до проведення ДРТ і проведення кістектомії яєчників до ДРТ.

Інші важливі питання, які потребують подальшого вивчення:

- Природний перебіг ендометріозу.
- Проспективні когортні дослідження ознак і симптомів ендометріозу.
- Використання біомаркерів для діагностики та контролю перебігу ендометріозу.
- Корисність пероральних контрацептивів для лікування болів, які супроводжують ендометріоз.
- Корисність анальгетиків для лікування болів у пацієнток, що страждають на ендометріоз.
- Роль комплементарної та альтернативної медицини у лікуванні болів та безпліддя, пов'язаних з ендометріозом.
- Ефективність використання протизлукових препаратів під час хірургічного втручання з приводу болів, пов'язаних з ендометріозом.
- Первинна профілактика ендометріозу.
- Клінічне лікування ендометріозу у підлітків.
- Ефективність хірургічного видалення глибоких вузлових уражень у пацієнтів, що страждають на ендометріоз із клінічними проявами, до використання допоміжних репродуктивних технологій, з урахуванням репродуктивних наслідків.

- Для жінок, що страждають на ендометріоз та мають показання для застосування ДРТ: порівняння прямого ДРТ із використанням ГнРГ протягом 6/12 місяців з метою супресії, оскільки підготовлені на сьогодні рекомендації ґрунтуються на даних, одержаних за результатами невеликої кількості рандомізованих контрольованих досліджень та за участі невеликої кількості пацієнток.
- Застосування замісної гормональної терапії (ЗГТ) для лікування симптомів менопаузи у пацієнток, які страждають на ендометріоз, з урахуванням її ефективності, рецидивів захворювання і болів, а також режиму, який застосовується.
- Користь від хірургічного втручання у разі випадкового виявлення безсимптомного ендометріозу.
- Психосоціальний вплив ендометріозу та способи його регулювання: орієнтований на пацієнта підхід до лікування, допомога сімейним парам і допомога, спрямована на покращення якості життя.
- Вжиття заходів з метою підвищення рівня обізнаності та ранньої діагностики захворювання, зокрема заходи, спрямовані на підвищення обізнаності спеціалістів, які надають первинну допомогу, гастроентерологів і терапевтів.

ДОДАТОК 5: МЕТОДОЛОГІЯ

Розробка настанов

Настанови Європейської асоціації репродукції людини та ембріології (ESHRE) розроблені згідно з рекомендаціями щодо підготовки настанов ESHRE (Рекомендації по складанню настанов ESHRE, підготовані авторами В.Л.Д.М. Нелен (W.L.D.M. Nelen), К. Берг (C. Bergh), П. де Саттер (P. de Sutter), К.Г. Нігрен (K.G. Nygren), Дж.А.М. Кремер (J.A.M. Kremer), 2009 рік), з якими можна ознайомитися на веб-сайті ESHRE (www.eshre.eu). Основна мета цих рекомендацій – підтримка членів груп з розробки настанов ESHRE на всіх етапах їх роботи. До того ж, згідно з планами цей підхід забезпечить підвищення методологічної якості настанов ESHRE та матиме позитивний вплив на якість медичної допомоги у сфері репродуктивної медицини в Європі. Рекомендації розроблено Спеціальною групою з проблем безпеки та якості ДРТ і затверджено Виконавчим комітетом. Рекомендації описують 12 етапів підготовки настанов з тактики лікування Групою з розробки настанов за підтримки спеціаліста ESHRE з питань методології, зокрема:

1. відбір питань, які мають бути окреслені в настановах;
2. формування Групи з розробки настанов;
3. визначення сфери дії настанов;
4. формулювання основних питань;
5. пошук доказів;
6. узагальнення доказів;
7. формулювання рекомендацій;
8. підготовка проекту настанов;
9. консультація та перегляд;
10. поширення настанов;
11. впровадження та оцінка настанов; та
12. оновлення настанов.

Чинні настанови були розроблені та профінансовані ESHRE, яка сплатила витрати на проведення зборів для обговорення цих настанов (вартість переїзду, проживання в готелі та харчування), витрати на вивчення літературних джерел (вартість послуг бібліотек, витрати на пошук наукових робіт), а також витрат на впровадження цих настанов (друк, розміщення в мережі Інтернет, публікація). За винятком відшкодування витрат на переїзд, члени Групи з розробки настанов не одержували жодних інших платежів за участь в процесі розробки настанов.

Під час проведення навчального курсу ESHRE на тему «Розробка настанов» у м. Неймеген, Нідерланди, було запропоновано оновити настанови ESHRE щодо ендометріозу (2005 рік) із використанням методики, описаної в рекомендаціях щодо розробки настанов ESHRE. До складу Групи з розробки настанов увійшли спеціалісти з питань ендометріозу. Ми намагалися підтримувати баланс стосовно участі представників обох статей і різних регіонів Європи.

Після визначення сфери дії настанов, д-р А. Прентіс (A. Prentice), клінічний спеціаліст, зобов’язався окреслити основні питання, що потребували висвітлення в

цих настановах. Пані Л. Хуммельшой (L. Hummelshoj) звернулася до різних груп пацієнтів з пропозицією представити запитання, на які будуть надані відповіді в настановах. Д-р А. Прентіс і пані Л. Хуммельшой організували зустріч для порівняння повідомлених питань, за результатами якої було складено перелік із 22 запитань. Було проведено збори Групи з розробки настанов для обговорення та обробки цих попередніх запитань із застосуванням процесу PICO («пацієнти – втручання – порівняння – результат»). За результатами цього аналізу було виділено ключові слова стосовно кожного запитання, що забезпечило спеціалісту з питань методології (д-р Н. Вермелен (N. Vermeulen)) можливість розпочати пошук наукових джерел.

Ключові слова, відсортовані за ступенем важливості, використовувалися для пошуку наукової літератури в електронній базі даних PUBMED і Кокранівській бібліотеці. Пошук наукових джерел охоплював наукові статті, які були опубліковані до 01 січня 2012 року або зареєстровані в базі даних PUBMED до 01 січня 2012 року. Пошук наукових жерел здійснювався циклічно. Спочатку було здійснено вибірку систематичних оглядів і мета-аналізів. За відсутності результатів, до вибірки також включалися рандомізовані контрольовані дослідження, а також когортні дослідження і звіти про клінічні випадки. Спеціаліст з методології здійснив попередній відбір результатів первинного пошуку за заголовками і стислим описом наукових робіт. Експерт Групи з розробки настанов, відповідальний за надання відповідей на ті чи інші питання, продовжив відбір результатів пошук за заголовками, стислим описом та своїми знаннями про відповідні джерела. За необхідності проводився додатковий пошук з метою формування остаточного переліку документів. Оцінка якості відібраних документів здійснювалася на підставі переліку критеріїв для оцінки якості, визначених у рекомендаціях щодо розробки настанов ESHRE. Докази було зібрано та узагальнено у вигляді таблиці доказів у форматі GIN (http://www.g-i-n.net/activities/etwg). Спеціаліст з питань методології та експерт Групи з розробки настанов підготували таблицю оцінки якості і таблицю доказів. Другий член Групи з розробки настанов перевірив таблицю доказів.

Призначеним експертом Групи з розробки настанов спільно зі спеціалістом з методології були підготовані попередні рекомендації. Для обговорення попередніх рекомендацій і підтверджувальних доказів, а також досягнення консенсусу щодо остаточних рекомендацій було проведено дві дводенні та одну одноденну зустріч Групи з розробки настанов. Керівник Групи та спеціаліст з методології зібрали та узагальнили всі рекомендації у вигляді настанов ESHRE «Тактика ведення пацієнток з ендометріозом».

Градації рекомендацій

З метою визначення якості доказів було оцінено всі включені до огляду дослідження. Виходячи з типу та якості, всі дослідження отримали бали за шкалою від «1++» до «4». Об’єднані докази, зібрані з метою надання відповідей на основні клінічні питання, було оцінено за шкалою від «A» до «D» на підставі проведених досліджень та їх якості. Остаточні рекомендації було складено виходячи зі стандартного формулювання з урахуванням їх вагомості. Слід зауважити, що

градації рекомендації ґрунтуються на вагомості одержаних доказів, а не на клінічній важливості рекомендації. Цю інформацію узагальнено в нижченаведеній таблиці.

Вид дослідження	**Рівень доказовості**	**Якість дослідження**	**Градації рекомендацій**	**Формулювання**
Мета-аналіз	1	Висока (++)	A	(клініцисти) повинні/(клініцистам) рекомендується рекомендовано/показано корисно/ефективно
Багаторазові рандомізовані дослідження		Середня (+)	B	(клініцисти) можуть доцільно може бути корисним/ефективним може бути рекомендовано/показано
Одне рандомізоване дослідження Велике(і) нерандомізоване(і) дослідження	2	Висока (++)	B	(клініцисти) можуть доцільно може бути корисним/ефективним може бути рекомендовано/показано
Дослідження «випадок-контроль»/когортне дослідження		Середня (+)	C	(клініцисти) можуть доцільно може бути корисним/ефективним може бути рекомендовано/показано
Неаналітичні дослідження звіти про клінічні випадки / дослідження серії випадків	3	Висока (++)/ Помірна (+)	D	(клініцисти) можуть може/могло б бути розглянуто корисність/ефективність недостатньо встановлено / нез'ясована / суперечлива
Висновки експертів	4	/	GGP	GDG рекомендує
Всі інші		Низька (-)	Виключено з	

Вид дослідження	Рівень доказовості	Якість дослідження	Градації рекомендацій	Формулювання
дослідження			настанов	

Адаптовано за даними SIGN *(«Шотландська мережа міжуніверситетських настанов» (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), 2010 рік)*

Стратегія рецензування проекту настанов

Після завершення підготовки проекту настанов розпочався процес їх рецензування. Проект настанов було опубліковано на веб-сайті ESHRE разом з коментарями рецензентів і стислим описом процесу перевірки. Настанови були доступними для перевірки у період з 15.02.2013 до 01.04.2013.

Для інформування зацікавлених клінічних лікарів нами була здійснена розсилка електронною поштою пропозицій щодо перевірки настанов усім членам Спеціалізованої Групи ESHRE з проблем ендометріозу та ендометрію та опублікували запрошення щодо перевірки в електронному інформаційному бюлетені ESHRE (оновлене видання за березень 2013 року).

Обраних осіб було запрошено особисто електронною поштою. Такими обраними особами були:

- члени Групи з розробки настанов, які займались підготовкою настанов в 2005 році і не брали участі в розробці цих настанов;
- координатори і представники Спеціалізованої Групи ESHRE з проблем ендометріозу та ендометрію та Групи ESHRE з питань якості та безпеки допоміжних репродуктивних технологій;
- звичайні гінекологи; кожен член Групи з розробки настанов порекомендував двох гінекологів на роль рецензентів з метою збалансованого формування європейської неекспертної групи для участі в перевірках;
- контактні особи з європейських організацій пацієнтів;
- контактні особи з європейських національних організацій з проблем ендометріозу.

Перелік всіх рецензентів наведений в Додатку 6. Звіт про обробку коментарів, наданих за результатами перевірки, а також додаткова інформація про перевірку і перелік всіх коментарів кожної окремої особи, а також відповідей на такі коментарі, наданих Групою з розробки настано, буде опубліковано на веб-сайті ESHRE.

Стратегія впровадження настанов

Стандартна процедура поширення всіх настанов ESHRE включає публікацію (3 етапи) та оголошення (6 етапів).

Кожна настанова публікується на веб-сайті ESHRE та в журналі Human Reproduction. Процедура опублікування оголошення включає його розміщення в інформаційній рубриці «Focus on Reproduction» на домашній сторінці веб-сайту ESHRE та в рубриці «Новини» щомісячного електронного інформаційного вісника ESHRE. Інформацію про розробку та випуск нових настанов було повідомлено всім

учасникам щорічних зборів ESHRE, присвячених обговоренню настанов, а також в індивідуальному порядку всім національним асоціаціям та організаціям пацієнтів. До них звернулися з проханням щодо надання підтримки у впровадженні настанов на місцевому рівні, зокрема перекладу і підготовки скорочених версій настанов, до того ж, їм було надано доступ до оригінального документа в режимі онлайн. Зрештою було повідомлено всіх інших зацікавлених осіб.

Розробку настанов для пацієнтів буде здійснено підгрупою Групи з розробки настанов за участі представників пацієнтів. Така версія представлятиме собою переклад рекомендацій, викладених зрозумілою мовою, особливу увагу в яких буде приділено важливим питанням. Мета створення адаптованої для пацієнтів версії – допомогти пацієнтам зрозуміти окреслені в настановах рекомендації та прийняти відповідні рішення щодо лікування.

З метою сприяння подальшому впровадженню настанов до членів Групи з розробки настанов, як експертів у цій галузі, звернулися з проханням щодо вибору 5-ти рекомендацій, які, на їхню думку, буде важко впровадити. Їх попросили конкретизувати бар'єри для впровадження кожної вибраної рекомендації (відмінність на практиці, витрати, потреба в ресурсах, суперечливі докази тощо) і запропонувати варіанти сприяння у впровадженні із застосуванням індивідуального підходу (наприклад: схеми можливих дій, плани-графіки, додаткові рекомендації та додаткові графічні/візуальні матеріали до настанов). На підставі повідомленої інформації буде розроблено 2 чи 3 адаптовані засоби впровадження настанов.

Графік оновлення настанов

Настанови потребують регулярного оновлення. Їх перегляд буде здійснено через чотири роки після опублікування. Спеціаліст з методології через два роки після публікації здійснить пошук нових доказів. Якщо такі докази будуть важливими, він повідомить про це керівника Групи з розробки настанов та визначить необхідність оновлення настанов.

З метою забезпечення достовірності всіх даних, наведених у цих настановах на дату їх публікації, було вжито всіх необхідних заходів. Однак у разі виявлення помилок чи упущень, в мережі Інтернет буде опубліковано нову виправлену остаточну версію. З чинною версією настанов можна ознайомитися на сайті.

Література

Scottish Intercollegiate Guidelines Network EH, 8-10 Hillside Crescent, Edinburgh EH7 5EA. www.sign.ac.uk. 2010.

ДОДАТОК 6: РЕЦЕНЗЕНТИ ПРОЕКТУ НАСТАНОВ

Як зазначається в додатку 5, проект настанов був доступний для перевірки впродовж 6 тижнів, з 15/02/2013 до 01/04/2013. Дані щодо всіх рецензентів, їх коментарі та відповіді Групи з розробки настанов узагальнено в експертному звіті, опублікованому на веб-сайті ESHRE як супровідна документація до настанов.
Перелік експертів в цій сфері, що представили коментарі до настанов, викладений далі із зазначенням їх національності.

Петра Де Саттер (Petra De Sutter)	Бельгія	**Бен Колен** (Ben Cohlen)	Нідерланди
Жан Бостілз (Jan Bosteels)	Бельгія	**М.А.Спат** (M.A. Spath)	Нідерланди
Карла Томассетті (Carla Tomassetti)	Бельгія	**ДжіЕсЕм ван Гуйселінг** (JCM van Huisseling)	Нідерланди
Мішель Нізоль (Michelle Nisolle)	Бельгія	**Пітер Хомпес** (Peter Hompes)	Нідерланди
Аксель Форман (Axel Forman)	Данія	**Велія Міятовіч** (Velja Mijatovic)	Нідерланди
Домінік Бірн (Dominic Byrne)	Великобританія	**С.М.Морад** (S.M.Mourad)	Нідерланди
Лон Хуммельшой (Lone Hummelshoj)	Великобританія	**Гарольд Верхоів** (Harold Verhoeve)	Нідерланди
Пайві Харккі (Päivi Härkki)	Фінляндія	**Жак ВМ Маас** (Jacques WM Maas)	Нідерланди
Герв Дешад (Herve Dechaud)	Франція	**Аррiанна Д'Анжело** (Arrianna D'Angelo)	Сполучене Королівство Великобританії та Північної Ірландії
Емілі Дарай (Emile Daraï)	Франція	**Філіп Оуен** (Philip Owen)	Сполучене Королівство Великобританії та Північної Ірландії
Даніела Горнунг (Daniela Hornung)	Німеччина	**Лука Фузі** (Luca Fusi)	Сполучене Королівство Великобританії та Північної Ірландії
Роберт Греб (Robert Greb)	Німеччина	**Лоррейн Куллі** (Lorraine Culley)	Сполучене Королівство Великобританії та Північної Ірландії

Томас Фаустманн (Thomas Faustmann)	Німеччина	**Ганешселві Премкумар** (Ganeshselvi Premkumar)	Сполучене Королівство Великобританії та Північної Ірландії
Штефан П.Реннер (Stefan P. Renner)	Німеччина	**Андреас Ставруліс** (Andreas Stavroulis)	Сполучене Королівство Великобританії та Північної Ірландії
Марія Гудаку (Maria Goudakou)	Греція	**Йінг Чеонг** (Ying Cheong)	Сполучене Королівство Великобританії та Північної Ірландії
Іоаніс Е.Мессініс (Ioannis E. Messinis)	Греція	**Бі Канг Тан** (Bee Kang Tan)	Сполучене Королівство Великобританії та Північної Ірландії
Джордж Падос (George Pados)	Греція	**Сінді Фаркухар** (Cindy Farquhar)	Сполучене Королівство Великобританії та Північної Ірландії
Грігоріс Ф.Гімбізіс (Grigoris F. Grimbizis)	Греція	**Мартін Стаффорд-Белл** (Martyn Stafford-Bell)	Австралія
Берглінд Оск (Berglind Ósk)	Ісландія	**Кейт Янг** (Kate Young)	Австралія
П.Г.Кросіньяні (P.G. Crosignani)	Італія	**Лук Ромбаутс** (Luk Rombauts)	Австралія
Паоло Верцелліні (Paolo Vercellini)	Італія	**Паоло С.Серафіні** (Paulo C. Serafini)	Бразилія
Нікола Суріко (Nicola Surico)	Італія	**Кеіджі Курода** (Keiji Kuroda)	Японія
Йоне Тровік (Jone Trovik)	Норвегія	**Мукхрі Хамдан** (Mukhri Hamdan)	Малайзія
Ганс Крістіан Опоіен (Hans Kristian Opøien)	Норвегія	**Кемторн Пруксананонда** (Kamthorn Pruksananonda)	Таїланд
Семюель Сантоз Рібейро (Samuel Santos Ribeiro)	Португалія	**Лінда Гіудіс** (Linda Giudice)	США

Фернанда Агуас (Fernanda Águas)	Португалія	**Г.Девід Адамсон** (G. David Adamson)	США
Тереза Альмейда-Сантос (Teresa Almeida-Santos)	Португалія	**Томмасо Фальконе** (Tommaso Falcone)	США
Ана Агуіар (Ana Aguiar)	Португалія	**Д-р Міхель А.Марреро** (Miguel A. Marrero)	США
Флорін Стаматіан (Florin Stamatian)	Румунія		
Пол Міллз (Paul Mills)	Шотландія		
Гіларі Крітчлі (Hilary Critchley)	Шотландія		
Хуан Антоніо Гарсіа Веласко (Juan Antonio García Velasco)	Іспанія		
Франциско Гонсалез-Гомес (Francisco Gonzalez-Gomez)	Іспанія		

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ, ВИКОРИСТАНИЙ В ПРОЦЕСІ АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

1. Garry R. The endometriosis syndromes: a clinical classification in the presence of aetiological confusion and therapeutic anarchy. Hum Reprod 2004;19:760—768.

2. Sampson J.A. Metastatic or embolic endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. Am J Pathol 1927;3:93—109.

3. Osteen K.G., Sierra-Rivera E. Does disruption of immune and endocrine systems by environmental toxins contribute to development of endometriosis? Semin Reprod Endocrinol 1997;15:301—308.

4. Lucidi R.S., Witz C.A., Chrisco M. et al. A novel in vitro model of the early endometriotic lesion demonstrates that attachment of endometrial cells to mesothelial cells is dependent on the source of endometrial cells. Fertil Steril 2005;84:16—21.

5. Garcia-Velasco J.A., Arici A., Zreik T., Noftolin F., Mor G. Macrophage derived factors modulate Fas Ligand expression in cultured endometrial stromal cells: a role in endometriosis// Mol.Hum.Reprod. – 1999.Vol.5. – P.642 – 650.

6. Beliard A., Noel A., Foidart J.M. Reduction of apoptosis and proliferation in endometriosis. Fertil Steril 2004;82:80—85.

7. Tseng J.F., Ryan I.P., Milam T.D. et al. Interleukin-6 secretion in vitro is up-regulated in ectopic and eutopic endometrial stromal cells from women with endometriosis. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:1118—1122.

8. Noble L.S., Takayama K., Zeitoun K.M. et al. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:600—606.

13. Wu Y., Kajdacsy-Balla A., Strawn E. et al. Transcriptional characterizations of differences between eutopic and ectopic endometrium. Endocrinology 2006;147:232—246.

9. Kao L.C., Germeyer A., Tulac S. et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. Endocrinology 2003;144:2870—2881.

10. Brandenberger A.W., Lebovic D.I., Tee M.K. et al. Oestrogen receptor (ER)-alpha and ER-beta isoforms in normal endometrial and endometriosis-derived stromal cells. Mol Hum Reprod 1999;5:651—655.

11. Attia G.R., Zeitoun K., Edwards D. et al. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2897—2902.

12. Xue Q., Lin Z., Cheng Y.H. et al. Promoter methylation regulates estrogen receptor 2 in human endometrium and endometriosis. Biol Reprod 2007;77:681—687.

13. Olive D.L., Pritts E.A. Treatment of endometriosis. N Engl J Med 2001;345:266—275.

14. Bulun S.E., Lin Z., Imir G. et al. Regulation of aromatase expression in estrogenresponsive breast and uterine disease: from bench to treatment. Pharmacol Rev 2005;57:359—383.

15. Bulun S.E., Zeitoun K.M., Takayama K. et al. Molecular basis for treating endometriosis with aromatase inhibitors. Hum Reprod Update 2000;6:413—418.

16. Bulun S.E., Gurates B., Fang Z. et al. Mechanisms of excessive estrogen formation in endometriosis. J Reprod Immunol 2002;55:21—33.

17. Bukulmez O., Hardy D.B., Carr B.R. et al. Inflammatory status influences aromatase and steroid expression in endometriosis. Endocrinology 2008;149:190—1204.

18. Bulun S.E. Endometriosis. N Engl J Med 2009;360:268—279.

19. ДавыдовА.И., ПашковВ.М. Генитальныйэндометриоз: нерешенныевопросы. Вопр гинекол акуш и перинатол 2003;2:4:53—60.

20. Адамян Л.В., Яроцкая Е.Л., Чупрынин В.Д. Современный взгляд на проблему эндометриоза. М: Медицина 2004;3:6:21—27.

21. Latthe P., Latthe M., Say L., Gulmezoglu M., Khan K.S. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. BMC Public Health 2006; 6: 177—184.

22. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertil Steril 2008; 90: 260—269.

23. Giudice L.N. Endometriosis. Engl J Med 2010; 362: 2389—2398.

24. Giudice L.C., Bulun S.E. Endometriosis. N Engl J Med 2009; 360: 268—279. 11. Berkley K.J., Rapkin A.J., Papka R.E. The pains of endometriosis. Science 2005; 308: 1587—1589.

25. Tokushige N., Markham R., Russell P., Fraser I.S. Different types of small nerve fibers in eutopic endometrium and myometrium in women with endometriosis. Fertil Steril 2007; 88: 4: 795—803.

26. Al-Jefout M., Dezarnaulds G., Cooper M., Tokushige N. et al.

Diagnosis of endometriosis by detection of nerve fibres in an endometrial biopsy: a double blind study. Hum Reprod 2009; 24: 12: 3019—3024.

27. Bokor K.C.A., Vercruysse L., Fassbender A., Gevaert O. et al. Density of small diameter sensory nerve fibres in endometrium: a semiinvasive diagnostic test for minimal to mild endometriosis. Human Reproduction 2009; 24: 12: 3025—3032.

28. Stratton P., Berkley K.J. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. Hum Reprod Update 2011; 17: 3: 327—324.

29. Latthe P., Latthe M., Say L., Gulmezoglu M., Khan K.S. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a 33 neglected reproductive health morbidity. BMC Public Health 2006; 6: 177—184.

30. Flor H., Turk D.C. eds. Chronic pain: An Integrated Biobehavioral Approach. London: Informa Healthcare Publishing Group 2011.

31. Latthe P., Latthe M., Say L., Gulmezoglu M., Khan K.S. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. BMC Public Health 2006; 6: 177—184.

32. (Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertil Steril 2008; 90: 260—269.)

33. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Chronic pelvic pain. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2004; 17. (ACOG practice bulletin; no. 51). 34. Beutel M.E., Weidner K., Brдhler E. Chronic pelvic pain of Women and its Co-Morbidity. Geburtsh Frauenheilk 2005; 65: 61—67.)

35. Nisenblat V., Print C., Evans S., Ohlsson-Teague M. et al. A unique plasma micro-RNA expression profile is identified in women with endometriosis. 11th World Congress on Endometriosis, 4—7 september, 2011; 2—144: 115.

36. Marwick C (1997). Proponents Gather to Discuss Practicing Evidence-Based Medicine. Journal of the American Medical Association.

37. Geddes, J et al (1997) British Journal of Psychiatry 171: 220-225 38. Sitruk-Ware R. New progestogens for contraceptive use // Hum. Reprod. Update., 2006. №12. P. 169–178.

39. Sinaii N., Cleary S.D., Younes N. et al. Treatment utilizationfor endometriosis symptoms: a cross-sectional survey study of lifetime experience // Fertil. Steril., 2007. №87. P. 1277–1286.

40. Winkel C.A., Scialli A.R. Medical and surgical therapies for pain associated with endometriosis // J. Women's Health Gender-Based Med, 2001. №10. P. 137–162.

41. Sitruk-Ware R. New progestogens for contraceptive use // Hum. Reprod. Update., 2006. №12. P. 169–178.

42. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen // Contraception, 2000. № 62. P. 29–38.

43. Kohler G., Faustmann T.A., Gerlinger C. et al. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2 and 4 mg of dienogest daily for endometriosis // Int. J. Gynaecol. Obstet., 2010. №108. P. 21–25.

44. Shimizu Y et al. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits the proliferation of immortalized human endometrial epithelial cells with suppression of cyclin D1 gene expression // Mol Hum Reprod, 2009. №15, Vol. 10. P. 693–701.

45. Vercellini P et al. Progestogens for endometriosis: forward to the past // Hum Reprod Update, 2003. №9, Vol. 4. P. 387–396.

46. Katsuki Y et al. Effects of dienogest, a synthetic steroid, on experimental

47. endometriosis in rats // Eur J Endocrinol., 1998. №138, Vol. 2. P. 216–226.

48. Katsuki Y et al. Animal studies on the endocrinological profile of dienogest, a novel synthetic steroid // Drugs Exp Clin Res, 1997. №23, Vol. 2. P. 45–62.

49. Nakamura M et al. Dienogest, a synthetic steroid, suppresses both embryonic and tumor-cell-induced angiogenesis // Eur J Pharmacol, 1999. №386, Vol. 1. P. 33–40.

50. Okada H et al. The inhibitory effect of dienogest, a synthetic steroid, on the growth of human endometrial stromal cells in vitro //Mol Hum Reprod, 2001. №7, Vol.4. P. 341–347.

51. Oettel M., Carol W., Elger W. A 19-norprogestin without 17.-ethinyl group II: dienogest from a pharmacodynamic point of view // Drugs Today, 1995. №31. P. 517–536.

52. Sasagawa S., Shimizu Y., Kami H. et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile // Steroids., 2008. №73. P. 222–231.

53. Strowitzki T., Marr J., Gerlinger C., Faustmann T., Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial // Hum. Reprod., 2010. №25. P. 633–641.

54. Gerlinger C., Endrikat J., Kallischnigg G., Wessel J. Evaluation of menstrual bleeding patterns: a new proposal for a universal guideline based on the analysis of more than 4500 bleeding diaries // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care., 2007. №12. P. 203–211.

55. Harada T.Apoptosis in human endometrium and endometriosis. // Human Reproduction Updat.2004. – Vol.10, №1. – P.29-38.

56. H.Hassa. Apoptosis patterns in eutopic and ectopic endometrium, adhesions and normal-looking peritoneum from women with or without endometriosis// Arch.Gynecol. Obstet.2009. – Vol.280, №2. – P.195-199.

57. Honung D., Chao V.A., Vigne J.L., Wallwiener D., Taylor R.N. Thiazolidinedione inhibition of peritoneal inflammation // Ginecol.Obstet.Invest. – 2003. – Vol.55. – P.20-24.

58. Bullimore D.W. Endometriosis is sustained by tumour necrosis factor-alpha// Med.Hipotheses. – 2003. – Vol.60. – P.84 – 88.

59. Garcia-Velasco J.A., Arici A., Zreik T., Noftolin F., Mor G. Macrophage derived factors modulate Fas Ligand expression in cultured endometrial stromal cells: a role in endometriosis// Mol.Hum.Reprod. – 1999.Vol.5. – P.642 – 650.