

## Эндометриоз: диагностика и ведение

Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada

2010;32(7):1-28

Клинические Практические рекомендации были рассмотрены Комитетом по клинической практической гинекологии (Clinical Practice Gynaecology Committee), а также рассмотрены и одобрены Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada.

### ГЛАВНЫЕ АВТОРЫ:

Nicholas Leyland, MD, Toronto ON Robert Casper, MD, Toronto ON, Philippe Laberge, MD, Quebec QC Sukhbir S. Singh, MD, Ottawa ON

**СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВКЛАД ВНЕСЛИ:** Lisa Allen, MD, Toronto ON Kristina Arendas, MD

### КОМИТЕТ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИЧЕСКОЙ ГИНЕКОЛОГИИ:

Nicholas Leyland, MD (Президент), Toronto ON Catherine Allaire, MD, Vancouver BC Alaa Awadalla, MD, Winnipeg MB Carolyn Best, MD, Hamilton ON Elizabeth Contestabile, RN, Ottawa ON Sheila Dunn, MD, Toronto ON Mark Heywood, MD, Vancouver BC Nathalie Leroux, MD, Montreal QC Frank Potestio, MD, Thunder Bay ON David Allan Rittenberg, MD, Halifax NS Sukhbir S. Singh, MD, Ottawa ON Renee Soucy, MD, Chandler QC Wendy Lynn Wolfman, MD, Toronto ON Vyta Senikas, MD, Ottawa, ON

Поиск литературных ссылок и библиографическая поддержка данных Рекомендаций осуществлена Becky Skidmore - аналитиком медицинских исследований Общества акушеров и гинекологов Канады (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada).

**Ключевые Слова:** Эндометриоз, эндометриома, тазовая боль, бесплодие, лапароскопия

## Резюме

**Цель:** улучшить понимание эндометриоза и разработать руководящие принципы на основе доказательных данных для диагностики и ведения эндометриоза.

**Результаты:** Исследуемые результаты включают оценку влияния медикаментозного и хирургического методов лечения эндометриоза на заболеваемость женщин и бесплодие.

**Методы:** Члены Комитета по разработке рекомендаций были отобраны на основе индивидуальной экспертизы с учетом широты практического и академического опыта, проживания в Канаде, характера клинической практики, так же как специализации наряду с общей специальностью – гинекология. Комитет рассмотрел все имеющиеся доказательные исследования в английской и французской медицинской литературе и доступные данные обзоров результатов исследований, проводившихся среди канадских женщин.

Рекомендации были утверждены на основе консенсусного соглашения. Заключительный документ был рассмотрен и одобрен Руководством и Советом Общества акушеров и гинекологов Канады (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC)).

**Результаты:** Этот документ представляет собой резюме новейших доказательных данных, касающихся диагностики, исследований, медикаментозного и хирургического лечения эндометриоза. Разработанные в результате рекомендации могут быть адаптированы отдельными работниками здравоохранения к конкретным случаям при ведении женщин с этим заболеванием.

**Заключения:** Эндометриоз – распространенное и иногда изнурительное заболевание женщин репродуктивного возраста. Междисциплинарный подход, включающий комбинацию модификации образа жизни, медикаментозного лечения и медицинского

обслуживания должен использоваться, чтобы ограничить неблагоприятное воздействие этого заболевания на ежедневную активность и репродуктивную функцию. В некоторых случаях необходимо хирургическое вмешательство для подтверждения диагноза и с лечебной целью для купирования боли или улучшения фертильности. Женщины, которые находят приемлемую стратегию ведения этого заболевания, могут получить улучшение качества жизни или достигнуть главной цели – успешной беременности.

**Поиск данных:** В базах данных Medline и Cochrane был проведен поиск статей на английском и французском языке, касающихся всех аспектов эндометриоза, тазовой боли и бесплодия с января 1999 по октябрь 2009 г.г., чтобы подготовить канадские рекомендации по ведению эндометриоза на основе консенсуса.

**Оценка доказательности данных:** Оценка доказательности данных проводилась с использованием критериев, разработанных канадской Целевой группой Профилактического Здравоохранения (Canadian Task Force on Preventive Health Care). Рекомендации для практики оценивались согласно методу, описанному Целевой группой. (См. Табл. 1).

**Польза, вред, и затраты:** Следование этим рекомендациям будет способствовать улучшению ведения женщин, страдающих болями и бесплодием, связанными с эндометриозом.

**Этот документ отражает клинические и научные данные, появившиеся на момент его опубликования, и может подвергаться последующим изменениям. Информация не должна рассматриваться как диктат необходимости исключительного следования указанным методам лечения или процедурам. Местные учреждения могут внести поправки в эти мнения. В случае внесения изменений на локальном уровне они должны быть четко документированы.**

**Табл. 1.** Критерии, разработанные Канадской Целевой группой Профилактического Здравоохранения (Canadian Task Force on Preventive Health Care) для оценки доказательности рекомендаций\*

Уровни доказательности†	Уровни рекомендаций‡
I: Доказательность основана, по крайней мере, на данных рандомизированного контролируемого исследования	A. Доказательные данные позволяют рекомендовать клиническое профилактическое воздействие
II-1: Доказательность основана на данных исследования с хорошим дизайном, но без рандомизации	B. Достоверные свидетельства позволяют рекомендовать клиническое профилактическое воздействие
II-2: Доказательность основана на данных когортного исследования с хорошим дизайном (проспективного или ретроспективного) или исследования типа "случай-контроль", многоцентрового или выполненного несколькими исследовательскими группами	C. Существующие свидетельства являются противоречивыми и не позволяют давать рекомендации за или против использования профилактического воздействия; однако, другие факторы могут влиять на принятие решения
II-3: Доказательность основана на данных сравнительного исследования вмешательством или без вмешательства. Убедительные результаты, полученные в ходе неконтролируемых экспериментальных испытаний (например, такие как результаты	D. Существуют достоверные свидетельства, чтобы давать рекомендацию в пользу отсутствия клинического профилактического действия
	E. Существуют доказательные данные, чтобы рекомендовать против клинического профилактического действия
	L. Существует недостаточно

лечения пенициллином в 1940-х) могли быть включены в эту категорию (в количественном или качественном отношении), чтобы

III: Доказательность основана на мнениях авторитетных специалистов, базирующихся на их клиническом опыте, на данных описательных исследований или сообщениях экспертных комитетов

\*Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Can Med Assoc J 2003;169(3):207-8.

†The quality of evidence reported in these guidelines has been adapted from the Evaluation of Evidence criteria described in the Canadian Task Force on Preventive Health Care.\*

‡Рекомендации, включенные в эти руководящие принципы адаптированы из Classification of Recommendations criteria described in the Canadian Task Force on Preventive Health Care.\*

## **Итоговые Утверждения и Рекомендации**

### **Глава 1: Введение**

#### **Итоговые Утверждения**

1. Эндометриоз является широко распространенным заболеванием и выявляется у 5 % - 10 % женского населения и его значение зависит от клинических симптомов. (II-3)
2. Клеточные и молекулярные этиологические теории развития эндометриоза, как воспалительного и эстроген-зависимого нарушения улучшили наше понимание этого заболевания. (III)

### **Глава 2: Ведение боли**

#### **Итоговые Утверждения**

1. Симптомы могут значительно варьировать; однако, существуют определенные признаки, позволяющие с большой степенью вероятности предположить наличие эндометриоза. Клиницист должен знать о возможных атипичных проявлениях заболевания. (I)
2. Эндометриоз может быть хроническим, рецидивирующим нарушением, требующим длительного наблюдения. (I)
3. При подозрении на глубокую инфильтративную форму эндометриоза, обследование органов малого таза, включающее ректовагинальное исследование, является крайне важным. (III)

#### **Рекомендации**

1. При подозрении на эндометриоз обследование должно включать сбор анамнеза, физический осмотр и визуализационные методы исследования. (III-A)
2. Рутинное тестирование на СА-125, как часть диагностического исследования эндометриоза, не должно выполняться. (II – 2D)

### **Глава 3: Медикаментозное ведение боли, связанной с эндометриозом**

#### **Рекомендации**

1. Комбинированные оральные контрацептивы, в идеальном случае назначенные в непрерывном режиме, нужно рассматривать в качестве первой линии терапии. (I-A)
2. Монотерапия прогестинами перорально, внутримышечно или подкожно также может рассматриваться в качестве первой линии терапии. (I-A)
3. Агонисты ГнРГ в комбинации с ГТ в качестве возвратной терапии или ЛНГ-ВМС нужно считать терапией второй линии. (I-A)
4. Агонисты ГнРГ должны использоваться в комбинации с ГТ в качестве возвратной терапии с начала лечения и в этом случае могут рассматриваться для долгосрочного использования (> 6 месяцев). (I-A)

5. В ходе ожидания купирования симптомов после назначения целенаправленных методов медикаментозного или хирургического лечения эндометриоза, клиницисты должны использовать анальгетики от НСПС вплоть до опиатов. (Ш-А)

#### **Глава 4: Хирургическое ведение эндометриоза**

##### **Итоговые Утверждения**

1. Лечение эндометриоза с помощью эксцизии или абляции очагов уменьшает боль. (I)
2. Для женщин с эндометриозом эксцизия, а не дренаж или фульгурация обеспечивает лучшее облегчение боли, снижение рецидивов и постановку гистопатологического диагноза. (I)
3. Одно только лапароскопическое удаление маточного нерва не обеспечивает существенное облегчение боли, связанной с эндометриозом. (I)

##### **Рекомендации**

1. Бессимптомные пациентки при случайном обнаружении эндометриоза во время хирургического вмешательства не требуют никакого медикаментозного или хирургического лечения. (Ш-А)
2. Хирургическое лечение женщин с болью, связанной с эндометриозом должно быть оставлено для тех, у кого медикаментозная терапия оказалась неэффективной. (Ш-А)
3. Хирургическое лечение глубоких инфильтративных форм эндометриоза может потребовать специального опыта с применением междисциплинарного подхода. (Ш-А)
4. Эндометриомы яичников более 3 см в диаметре у женщин с тазовой болью должны быть удалены хирургическим путем, если это возможно. (I-A)
5. У пациенток, не заинтересованных в беременности, нужно начать терапию КОК (в циклическом или непрерывном режиме) после хирургического удаления эндометриом яичников. (I-A)
6. Пресакральная нейротомия может рассматриваться как дополнение к хирургическому лечению боли, связанной с эндометриозом. (I-A)

#### **Глава 5. Хирургическое лечение бесплодия, связанного с эндометриозом**

##### **Итоговые Утверждения**

1. Лапароскопическое лечение при минимальных или умеренных формах эндометриоза улучшает показатели наступления беременности независимо от выбранного метода удаления эндометриоидных очагов. (I)
2. Эффект на фертильность хирургического лечения глубоких инфильтративных форм эндометриоза спорен. (II)
3. Лапароскопическое удаление эндометриом яичника более 3 см в диаметре может улучшить фертильность. (II)

#### **Глава 6: Медикаментозное лечение бесплодия, связанного с эндометриозом**

##### **Итоговое Утверждение**

1. Если пациентка с диагностированным эндометриозом должна подвергнуться процедуре IVF, назначение аГнРГ в комбинации с возвратной ГТ в течение 3 - 6 месяцев перед ее проведением улучшает уровень наступления беременности. (I)

##### **Рекомендация**

1. Медикаментозное лечение бесплодия, связанного с эндометриозом в форме гормонального подавления, неэффективно и не должно предлагаться пациентке. (I-E)

#### **Глава 7: Эндометриоз у подростков**

##### **Итоговые Утверждения**

1. Эндометриоз - самая частая причина вторичной дисменореи у подростков. (II-2)

2. У подростков с эндометриозом с большей вероятностью, чем у взрослых женщин, отмечается ациклическая боль. (III)

3. При физическом осмотре подростков с эндометриозом редко выявляются какие либо отклонения, поскольку у большинства из них заболевание находится на ранней стадии. (II- 2)

#### **Рекомендации**

1. Эндометриоз у подростков часто характеризуется начальной стадией и атипичными проявлениями. При проведении лапароскопии выявляются атипичные эндометриоидные поражения в виде светлых пузырьков и очагов красного цвета. (II -2B)

2. Все доступные методы лечения эндометриоза приемлемы и для подростков, но следует учитывать возраст пациентки и профили побочных эффектов лекарственных средств. (III-A)

### **Глава 8: Эндометриоз и рак**

#### **Итоговые Утверждения**

1. Распространенность рака яичников у пациенток с эндометриозом составляет менее 1 %. (II- 2)

2. Иссечение очагов эндометриоза или взятие биопсии из подозрительных эндометриоидных поражений помогают подтвердить диагноз и исключить малигнизацию. (II - 2)

#### **Рекомендации**

1. Биопсия эндометриоидных очагов, как можно полагать, позволяет подтвердить диагноз и исключить возможную малигнизацию. (II -2A)

2. При подозрении на эндометриому яичников лечение следует проводить согласно Руководящим принципам SOGC «Начальная Оценка и Направление Ведения Образований в малом тазу/в Яичниках» («Initial Evaluation and Referral Guidelines for Management of Pelvic/Ovarian Masses»). (III-A)

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ASRM	Американское общество Репродуктивной медицины (American Society of Reproductive Medicine)
МПК	Минеральная плотность кости
КОК	Комбинированные оральные контрацептивы
ДМПА	Депо медроксипрогестерона ацетата
ГнРГ	Гонадотропин рилизинг гормон
ГТ	Гормональная терапия
IVF	in vitro fertilization
ЛНГ-	Внутриматочная система, выделяющая
ВМС	левоногестрел
МРТ	Магнитнорезонансная томография
НПВС	Нестероидные противовоспалительные средства
РКИ	Рандомизированные контролируемые исследования

## **Глава 1**

### **Введение**

Эндометриоз является одним самых распространенных заболеваний, с которым сталкиваются гинекологи в своей практике, и характеризуется наличием эндометриальных желез и стромальной ткани вне полости матки. Эктопическое

расположение ткани эндометрия вызывает хронический воспалительный процесс, зависимый от влияния эстрогенов. Это заболевание поражает от 5 % до 10 % женщин репродуктивного возраста.<sup>1</sup> Пациентки могут предъявлять жалобы на боли, снижение фертильности или комбинацию этих проблем; подозрение на это заболевание может возникнуть при гинекологическом исследовании органов малого таза или в ходе проведения визуализационных исследований. Главное направление диагностических и лечебных мероприятий – купирование имеющегося симптома (ов). Однако, поскольку эндометриоз является хроническим рецидивирующим заболеванием, клиницисты должны разрабатывать план ведения конкретной пациентки на долгий срок, который зависит от симптомов и целей терапии, например, необходимости восстановления фертильности и улучшения качества жизни.

В настоящее время нет никакого консенсуса по вопросам клеточного или молекулярного происхождения этого заболевания.<sup>2</sup> Несмотря на определенные подвижки в понимании эндометриоза, клиницисты все еще сталкиваются с недостатком строгих научных данных при ведении пациенток с этим загадочным нарушением. Эти рекомендации представляют обновленный консенсус, выработанный в ходе конференций SOGC по эндометриозу в 1993 г. и в 1999 г. и попытку учесть все литературные данные и международные руководящие принципы по этому вопросу, чтобы облегчить врачам ведение канадских женщин с эндометриозом.

### **ЧАСТОТА И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ**

Частота эндометриоза (ежегодное возникновение) и распространенность (пропорция населения с этим заболеванием), как полагают, составляет от 5 % до 10 % женщин репродуктивного возраста.<sup>1</sup> Ценность исследований, данные которых изучались для получения этих цифр, снижается вследствие возможных погрешностей при отборе пациенток, ограничений хирургического диагностирования заболевания и искажения результатов выявления заболевания, связанного с ретроспективным дизайном некоторых работ.

Клиницисты должны знать о многих факторах, которые увеличивают вероятность развития эндометриоза у конкретной пациентки. Результаты генетических исследований указывают на то, что вероятность развития эндометриоза в 3 - 10 раз выше среди родственниц первой степени родства женщин с этим заболеванием по сравнению с женщинами контрольной группы.<sup>3</sup> У женщин с врожденными аномалиями репродуктивного тракта, когда нарушается отток менструальной крови также повышается риск эндометриоза. Повышение числа родов и удлиненные циклы или нерегулярные менструации уменьшают вероятность развития заболевания, тогда как отсутствие родов, снижение фертильности и удлинение интервалов между беременностями связаны с увеличением риска эндометриоза.<sup>3</sup>

Самая высокая частота эндометриоза отмечается среди женщин, которые подвергаются лапароскопическому вмешательству для оценки причины бесплодия или тазовой боли: эндометриоз диагностируется от 20 % до 50 % случаев. Значительное расширение диапазона проявлений, идентифицируемых как эндометриоидные поражения, по сравнению с ранее существовавшими характеристиками, связано с увеличением частоты диагностирования этого заболевания.<sup>4</sup>

### **ЭТИОЛОГИЯ**

Глубокое рассмотрение сложных этиологических теорий эндометриоза не входило в задачи разработчиков при подготовке этих рекомендаций; читатели могут обратиться к недавнему обзору, посвященному этой теме.<sup>5</sup>

В настоящее время нет никакого согласия по вопросу клеточного происхождения эндометриоза. Неспособность иммунных механизмов разрушить эктопическую ткань и нарушенная дифференциация эндометриоидной ткани были предложены в качестве

основных механизмов, лежащих в основе дефекта стромальных клеток, связанного с увеличением образования эстрогенов и простагландинов, наряду с резистентностью к прогестерону.<sup>2</sup>

Sampson<sup>6</sup> придерживается теории ретроградной менструации, посредством которой во время ежемесячных менструальных кровотечений ткань эндометрия через фаллопиевы трубы попадает в брюшную полость и внедряется в структуры малого таза. Этот механизм характерен также для человека и подтверждается анатомическим расположением эндометриоидных имплантов. Однако эта теория не объясняет, почему заболевание развивается только у 5 %-10 % населения женского пола, хотя ретроградный заброс менструальной крови происходит у большинства женщин.

Существует также целомическая-метапластическая теория, согласно которой эндометриоидные поражения развиваются тогда, когда целомические мезотелиальные клетки брюшины подвергаются метаплазии. Согласно другой теории существует циркуляция эктопической менструальной ткани в венозной или лимфатической системе, или в обеих системах, с последующей ее имплантацией.

Хотя ни одна из этих теорий не может полностью объяснить происхождение и течение этого загадочного заболевания, существующее на данный момент понимание молекулярных механизмов эндометриоза служит основой для большей части терапевтических подходов. Выживание и рост эндометриоидных клеток и, связанный с ними воспалительный процесс, ответственен за такие клинические проявления как бесплодие и боли. Воспаление является главной особенностью эндометриоидных поражений, вызвано чрезмерной продукцией цитокинов, простагландинов, и других провоспалительных веществ, которые вызывают появление боли и могут быть связаны со снижением фертильности. Эстрогены способствуют выживанию и персистенции эндометриоидных поражений, поскольку оказывают модулирующее влияние на иммунные и воспалительные процессы.

Клеточные и молекулярные этиологические теории значительно улучшили медицинские и хирургические подходы к лечению симптомов эндометриоза, но необходимы дальнейшие фундаментальные и клинические исследования для лучшего понимания и ведения этого заболевания.

#### **Врачу на заметку**

- Клиницисты должны знать о клинических факторах, которые увеличивают вероятность развития эндометриоза.
- Основной целью исследования и лечения эндометриоза должно быть купирование симптомов заболевания.

#### **Итоговые Утверждения**

1. Эндометриоз является широко распространенным заболеванием и выявляется у 5 % - 10 % женского населения и его значение зависит от клинических симптомов. (II-3)
2. Клеточные и молекулярные этиологические теории развития эндометриоза, как воспалительного и эстроген-зависимого нарушения, улучшили наше понимание этого заболевания. (III)

#### **ССЫЛКИ**

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 Engl J 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.

## Глава 2

### Ведение боли

Диагностирование связанной с эндометриозом боли требует тщательной оценки данных анамнеза, физического осмотра и соответствующих исследований. Эндометриоз нужно рассматривать в первую очередь при проведении дифференциального диагноза тазовой боли у молодых женщин, что поможет избежать задержки с постановкой окончательного диагноза, который нередко ставится спустя 7 - 12 лет от момента появления первоначальных признаков заболевания.<sup>1-3</sup>

#### АНАМНЕЗ

Признаки и симптомы эндометриоза очень variabelны и могут быть связаны с другими заболеваниями или патологическими процессами. Необходима полная оценка характеристик боли и данных обследования, что поможет при постановке диагноза и выборе лечения<sup>4,5</sup>

Боль, связанная с эндометриозом, может представить любую из нижеследующих вариантов:

- Болезненная менструация (дисменорея)
- Болезненные половые контакты (диспареуния)
- Болезненное мочеиспускание (дизурия)
- Болезненная дефекация (дисхезия)
- Боли в пояснице или внизу живота
- Хроническая тазовая боль (нециклическая брюшная и тазовая боль, продолжающаяся, по крайней мере, в течение 6 месяцев).<sup>6</sup>

Атипичные проявления свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс других структур и включают циклическую боль в ногах или пояснично-крестцовый радикулит (вовлечение нервов), циклическое ректальное кровотечение или гематурию (инвазия в кишечник или мочевого пузыря) и циклическую одышку, развивающуюся вследствие катамениального пневмоторакса.

Хотя эндометриоз может характеризоваться всеми вышеупомянутыми признаками и симптомами, многие женщины с этим заболеванием являются бессимптомными; эндометриальные поражения могут быть случайной находкой во время хирургического вмешательства. Кроме того, симптомы могут не возникнуть сразу после менархе, а развиваться позднее. Женщины, испытывающие связанную с эндометриозом боль, часто живут с этим заболеванием, относящимся к хроническим, прогрессирующим и рецидивирующим процессам.

У всех пациенток с этими главными жалобами необходимо собрать детальный анамнез развития боли и гинекологический анамнез, чтобы рассмотреть и исключить другие возможные причины боли (Табл. 2.1). При сборе анамнеза необходимо также сфокусировать внимание на вопросах, связанных с репродуктивным здоровьем (возраст менархе, характеристики менструального цикла, предыдущие беременности и использование комбинированных оральных контрацептивов или гормональной терапии). Необходимо выяснить также медицинский и хирургический анамнез, семейный анамнез, касающийся эндометриоза или гинекологических раков. Необходимые для оценки тазовой боли инструменты доступны на сайте Международного Общества по Тазовой Боли (<http://www.pelvicpain.org>).

#### Итоговые Утверждения

1. Симптомы могут значительно варьировать; однако, существуют определенные признаки, позволяющие с большой степенью вероятности предположить эндометриоз. Клиницист должен знать о возможных атипичных проявлениях заболевания. (I)



2. Эндометриоз может быть хроническим, рецидивирующим нарушением, требующим длительного наблюдения. (I)

**Врачу на заметку**

- Тазовую боль, которая не является следствием первичной дисменореи, нужно рассматривать, как эндометриоз пока не доказана другая причина боли.
- Эндометриоз нужно предполагать, в первую очередь, при проведении дифференциального диагноза тазовой боли у молодых женщинах, поскольку постановка окончательного диагноза нередко откладывается на 7 - 12 лет от момента появления первых симптомов заболевания.

**ОСМОТР**

Физическое исследование является крайне важным для постановки диагноза и исключения других заболеваний, включая острые заболевания, которые могут потребовать незамедлительного вмешательства. Обследование должно включать гинекологический осмотр для определения положения, размеров и подвижности матки: при обнаружении малоподвижной матки в ретрофлексии можно предложить серьезную спаечную болезнь. Ректовагинальное обследование может потребоваться для пальпирования маточно-крестцовых связок и ректовагинальной перегородки, в которой могут быть обнаружены узелки, свидетельствующие о глубокой инфильтративной форме эндометриоза. Обнаружение образований в области придатков матки при гинекологическом осмотре могут свидетельствовать об эндометриоме яичников. Исследование во время менструаций может расширить возможность выявления глубоко инфильтрированных узелков и провести оценку характера боли. <sup>7</sup>

**Табл 2.1. Дифференциальный диагноз тазовой боли**

**Матка**

Первичная дисменорея  
Аденомиоз

**Кишечник**

Синдром раздраженного кишечника  
Воспалительное заболевание кишечника  
Хронический запор

**Мочевой пузырь**

Интерстициальный цистит  
Инфекция мочевых путей  
Мочекаменная болезнь

**Яичники**

Mittelschmerz (овуляторная боль)  
Кисты яичников (разрыв, перекрут и т.д.)  
Синдром культы (остатка) яичников

**Фаллопиевы трубы**

Гематосальпинкс (после стерилизации или аблации эндометрия)  
Внематочная беременность (острая или хроническая)  
Воспалительное заболевание органов малого таза

**Общие причины**

Эндометриоз

---

Мышечнофасциальная боль  
Нейропатическая боль  
Варикозная болезнь тазовых вен  
Спаечный процесс

---

## **ИССЛЕДОВАНИЯ**

Ультрасонография - первая линия инструментального обследования при подозрении на эндометриоз. Это исследование позволяет обнаружить кисты яичников и другие нарушения органов малого таза, такие как миома матки. Есть немногочисленные свидетельства в поддержку рутинного исследования показателей крови или проведения других визуализационных исследований в ходе первичного обследования на эндометриоз. Хотя уровень СА-125 в сыворотке может быть несколько повышен при умеренных и тяжелых формах эндометриоза, его использование в качестве одного из рутинных методов при этом заболевании не рекомендуется. Результаты мета-анализа 23 исследований, в которых изучались уровни СА-125 в сыворотке крови у женщин с хирургически подтвержденным диагнозом эндометриоза, подсчитанная чувствительность составляла только 28 %, а специфичность - 90 %. <sup>8</sup> Однако, при выявлении любого образования в малом тазу неясной этиологии необходимо следовать руководящим принципам SOGC, <sup>9</sup> согласно которым уровень СА-125 является одним из компонентов для подсчета Риска Индекса Малигнизации.

### **Рекомендации**

1. При подозрении на эндометриоз обследование должно включать сбор анамнеза, физический осмотр и визуализационные методы исследования. (III-A)
2. Рутинное тестирование на СА-125, как часть диагностического исследования эндометриоза, не должно выполняться. (II – 2D)

При подозрении на глубокую инвазивную форму заболевания (т.е. поражение кишечника или мочевого пузыря) могут потребоваться вспомогательные тесты, такие как колоноскопия, цистоскопия, ректальная ультрасонография и МРТ.

Золотой стандарт для диагностирования эндометриоза - прямая визуализация в ходе лапароскопии и гистологическое исследование. Тяжесть заболевания лучше всего определяется при оценке внешнего вида эндометриоидных поражений и их местоположения, а также вовлечения в патологический процесс соседних органов. Американское Общество Репродуктивной Медицины (ASRM) предложило классификацию для определения стадии эндометриоза в ходе проведения лапароскопии. <sup>10</sup> Однако польза этого типа классификации ограничена для клинического применения, так как стадия заболевания может не коррелировать с клиническими симптомами у конкретной пациентки. Более приемлемой для практических врачей является классификация заболевания, включающая минимальную, малую, умеренную или тяжелую формы, описанные в системе классификации ASRM. Важно упомянуть, что постановка диагноза и описание заболевания очень субъективны и варьируют среди практических врачей. Использование видеозаписи и сохранение визуализационных изображений при проведении лапароскопии позволяют объективно документировать форму заболевания.

Перед началом лечения проведение диагностической лапароскопии не требуется всем пациенткам, предъявляющим жалобы на тазовую боль. Хотя лапароскопию относят к минимально инвазивной процедуре, она все же несет риски хирургического вмешательства, включая перфорацию кишечника и мочевого пузыря и ранение сосуда. В целом риск любого осложнения при проведении лапароскопии незначителен (большой или малой) и составляет 8.9 %. <sup>11</sup>

## **Итоговое Утверждение**

3. При подозрении на глубокую инфильтративную форму эндометриоза, обследование органов малого таза, включающее ректовагинальное исследование, является крайне важным. (III)

### **ССЫЛКИ**

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. *J Obstet Gynaecol Can* 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. *Fertil Steril* 1996;65:280-7.
8. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegierinck 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.

## **Глава 3**

### **Медикаментозное лечение боли, связанной с эндометриозом**

Эндометриоз - хроническое и часто прогрессирующее воспалительное заболевание малого таза, преобладающим признаком которого является боль. Не во всех случаях характер заболевания определяется частотой или тяжестью клинических проявлений, а его этиология остается до конца неизвестной. Таким образом, в случае необходимости назначения медикаментозной терапии, она является неспецифической и нацелена на облегчение симптомов. Таким образом, никакого специфического лечения не существует, оно должно быть эффективным и безопасным и использоваться до возраста менопаузы или пока не наступит беременность, если она желательна (см. Рис. 1).

### **НЕОБХОДИМА ЛИ ПРЕДШЕСТВУЮЩАЯ ЛАПАРОСКОПИЯ?**

Лапароскопия не всегда необходима перед началом медикаментозной терапии тазовой боли. У женщин с тяжелой дисменореей или хронической тазовой болью, которые оказывают резко негативное влияние на качество их жизни, необходимо исследование причины боли. Так как все стратегии ведения эндометриоза являются общими с таковыми для лечения воспалительных заболеваний органов малого таза, эти методы лечения применимы к тазовой боли в независимости от того, установлен ли точный диагноз эндометриоза или нет.

Возможное наличие эндометриоза можно подозревать во всех случаях тяжелой дисменореи, резистентной к лечению НПВС, при наличии болей при осмотре органов малого таза и обнаружении узлов при пальпации маточнокрестцовых связок и ректовагинальной перегородки, или при выявлении при ультразвуковом исследовании кисты яичника с признаками характерными для эндометриомы. В таких ситуациях проведение лапароскопии для постановки точного диагноза не является необходимым

перед началом лечения. Лапароскопию следует проводить только в том случае, если хирург владеет навыками вапоризации или иссечения эндометриoidных поражений при их обнаружении, поскольку получены достоверные свидетельства, что хирургическое лечение предоставляет долгосрочное облегчение боли примерно у 50 % пациенток с эндометриозом.<sup>1-3</sup>

### **КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ЭСТРОГЕНАМИ И ПРОГЕСТИНАМИ**

Использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК), включающих эстрогены и прогестины, считается терапией первой линии в случае тазовой боли, связанной с эндометриозом. Удивительно, но хотя КОК использовались в течение многих лет, только в нескольких РКИ было проведено их сравнение с использованием других медикаментозных методов терапии.

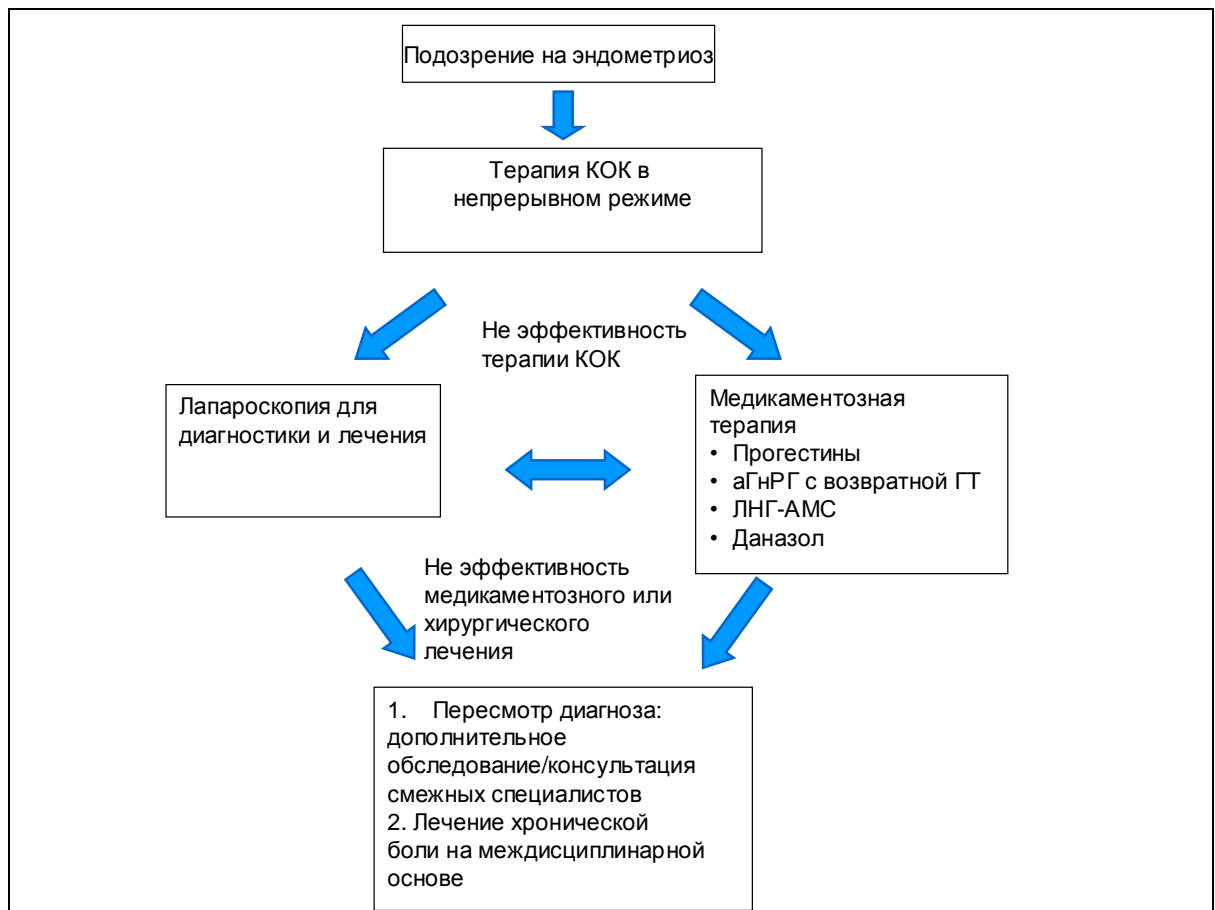
Недавно Narada и соавт.<sup>4</sup> рандомизированно назначали 100 женщинам с хронической тазовой болью, вторичной по отношению к эндометриозу, терапию низкодозированными КОК или плацебо в циклическом режиме в течение 4 циклов. Было выявлено существенное снижение симптомов дисменореи при применении КОК по сравнению с плацебо, но никаких различий в купировании тазовой боли, не связанной с менструациями.

В проспективном неконтролируемом исследовании 71 женщина с лапароскопически подтвержденным эндометриозом и хроническими тазовыми болями получала КОК в течение 3 месяцев. Хотя у 30 пациенток было отмечено некоторое снижение или полное исчезновение боли после 3 месяцев лечения, у 41 участницы не было отмечено никакого улучшения.<sup>5</sup>

В обоих исследованиях использовали циклический режим назначения КОК. Получены данные, что непрерывный режим терапии без 7-дневного перерыва, чтобы избежать кровотечения отмены, может быть более выгодным с точки зрения облегчения боли.<sup>6,7</sup> Это представляется вероятным с биологической точки зрения, так как считается, что пациентки с эндометриозом более склонны к ретроградной менструации. Циклическое ежемесячное кровотечение, связанное с перерывом в приеме КОК каждый месяц может быть связано с ретроградным поступлением некоторого количества менструальной крови, содержащей цитокины и другие провоспалительные вещества, секретируемые эндометрием, подвергнувшимся ишемизации и отторжению в момент менструации. Поэтому, предотвращение кровотечения отмены может повысить эффективность КОК в отношении облегчения боли, связанной с эндометриозом.

Одна из возможных причин отсутствия универсальной эффективности КОК при лечении пациенток с тазовыми болями, связанными с эндометриозом, может иметь отношение к статусу рецепторов к эстрогенам и прогестинам в эктопических расположенных эндометриoidных очагах. Вообще считается общепризнанным, что рецепторы к эстрогенам могут быть нормальными, в то время как количество изоформ прогестероновых рецепторов ПРА и ПРВ заметно снижено или они полностью отсутствуют. В результате этого, эндометриoidные очаги, возможно, «не распознают» прогестины, вследствие чего не происходит достаточной активации фермента 17-β-гидростероид дегидрогеназы, преобразующей эстрадиол в эстрон, под воздействием прогестина. Возможно, поэтому эндометриoidные очаги «воспринимают» фармакологическую дозу эстрогена в КОК, необходимую для подавления овуляции, не получая при этом антагонистического эстрогена влияния прогестина. Эти изменения на рецепторном уровне хорошо представлены в обзорах Vulun и соавт.<sup>8,9</sup>

### **Рис. 1 Ведение боли, предположительно связанной с эндометриозом**



## ТЕРАПИЯ ПЕРОРАЛЬНЫМИ ПРОГЕСТИНАМИ

Эстрогены стимулируют рост эндометриоидных очагов. Так как КОК содержат и эстрогены и прогестины, для лечения хронической боли у пациенток с эндометриозом используется также монотерапия прогестинами.

### Норэтинодрона ацетат

Норэтинодрона ацетат в дозе от 5 до 20 мг ежедневно эффективен у большинства пациенток, уменьшая проявления дисменореи и хронической тазовой боли.<sup>10</sup> Это лечение сопровождается прорывными кровотечениями приблизительно у половины пациенток, но, по-видимому, оно имеет положительное влияние на метаболизм кальция и способствует поддержанию МПК. Могут быть отрицательные эффекты на уровни в сыворотке липопротеина высокой плотности холестерина. Непрерывный режим использования этого препарата для лечения эндометриоза одобрен Американским Управлением по контролю за продуктами и лекарствами, но это средство не доступно в Канаде.

### Диеногест

Диеногест - прогестин с селективной активностью 19-нортестостерона и прогестерона.<sup>11</sup> Это средство доступно в Европе и может скоро быть одобрено для использования в Канаде. В ежедневной дозе 2 мг диеногест значительно превышал эффекты плацебо в отношении купирования тазовой боли и дисменореи, связанных с эндометриозом, и был столь же эффективен как ежедневная терапия аГнРГ для устранения боли, обусловленной эндометриозом.<sup>12,13</sup> Более ранние исследования показали эффективность диеногеста сопоставимую с таковой депо аГнРГ трипторелина.<sup>14</sup> Согласно данным рандомизированного исследования, представленным Европейским Обществом по Репродукции Человека и Эмбриологии (European Society of Human Reproduction

and Embryology) в ходе ежегодного собрания в 2009 г., в течение 24 недель исследования диеногест в ежедневной дозе 2 мг был столь же эффективен, как и аГнРГ лепролида ацетат в дозе 3.75 мг внутримышечно (каждые 4 недели) для купирования дисменореи, диспареунии и тазовой боли у 186 женщин с документально подтвержденным эндометриозом и тазовыми болями.<sup>15</sup> При этом качество жизни было намного выше у женщин, получающих диеногест, по сравнению с теми, кто получал лепролида ацетат, хотя в последнем случае не проводилось никакой возвратной терапии и большинство побочных эффектов было связано именно с низкими уровнями эстрогенов. В целом, эти исследования продемонстрировали, что диеногест не уступает по своей эффективности аГнРГ и может быть эффективным долгосрочным выбором для лечения эндометриоза.

### **ТЕРАПИЯ ДЕПО-ФОРМАМИ ПРОГЕСТИНОВ**

ДМПА внутримышечно широко используется во всем мире с контрацептивной целью и был изучен также с целью купирования боли при эндометриозе. Подкожная форма ДМПА в дозе 104 мг в настоящее время не доступна в Канаде, была исследована в 2 РКИ, в которых сравнивали этот препарат с депонированной формой лепролида ацетата.<sup>16,17</sup> За 6-месячный период исследования и далее в течение 12 месяцев наблюдения ДМПА при подкожном применении был эквивалентен лепролиду ацетату в отношении купирования боли. Отмечалась некоторая потеря МПК, но не столь выраженная, как в группе женщин, получавших лепролида ацетат без возвратной терапии эстрогенами.

Подкожная форма ДМПА была эффективна для купирования тазовой боли в ¾ случаев и является экономичной альтернативой при проведении лечения симптоматических форм эндометриоза. Однако возможна длительная задержка возобновления овуляции после прекращения лечения, поэтому ДМПА не должен быть предложен женщинам, желающим наступления беременности в ближайшем будущем. Кроме того, могут наблюдаться длительные и обильные прорывные кровотечения, с трудом поддающиеся коррекции, так как эффект прогестина не может быть быстро и полностью нивелирован. Возможно, идеальным показанием для назначения ДМПА можно считать остаточный эндометриоз после гистерэктомии с или без двусторонней сальпингоооариэктомии, когда возможность прорывных маточных кровотечений исключена. Долгосрочное использование ДМПА может оказать негативное влияние на МПК.

### **ВНУТРИМАТОЧНАЯ ПРОГЕСТИН-ВЫДЕЛЯЮЩАЯ СИСТЕМА**

Левоноргестрел - мощный прогестин – производное 19-нортестостерона, обладающий значительным антиэстрогенным влиянием на эндометрий. Доступная в настоящее время ЛНГ-высвобождающая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС) обеспечивает поступление 20 мкг/день ЛНГ на местном уровне, что приводит к атрофии эндометрия и аменорее у 60 % пациенток без подавления овуляции.<sup>18</sup> В недавних исследованиях с использованием ЛНГ-ВМС уже после 6 месяцев более половины пациенток с хронической тазовой болью при малых и умеренных формах эндометриоза были удовлетворены или очень удовлетворены эффективностью лечения.<sup>19,20</sup>

К преимуществам ЛНГ-ВМС можно отнести то, что эта система обеспечивает непрерывную терапию в течение 5 лет без потребности в замене, но при этом любые проблемы с лечением могут быть решены путем ее удаления. Кроме того, имеются высокие локальные концентрации прогестина в малом тазу, а в системное кровообращение поступает малое количество прогестина, вследствие чего риск системных побочных эффектов значительно снижается.<sup>18</sup>

К одному из неудобств, связанных с применением ЛНГ-ВМС, относится уровень экспульсий, составляющий приблизительно 5 % и риск тазовой инфекции приблизительно 1.5 %. Так как овуляция не подавляется, возможно, некоторое повышение риска эндометриом яичников. Полагают, что формирование эндометриом связано с овуляцией, во время которой происходит внедрение как поверхностного эпителия яичников, так и

включений эктопированного эндометрия внутрь кисты <sup>21</sup>, долгосрочный эффект ЛНГ-ВМС на МПК не изучен.

ЛНГ-ВМС может быть эффективной терапией ректовагинально эндометриоза, снижая дисменорею и тазовые боли, не связанные с менструальным циклом, а также уменьшая выраженность тяжелой диспареунии и дисхезии<sup>22</sup>; ультрасонография продемонстрировала небольшое сокращение размера фиброзно-узелковых ректовагинальных образований.

### ДАНАЗОЛ

В течение двух предыдущих десятилетий даназол являлся наиболее широко распространенным методом лечения эндометриоза. Он представляет собой пероральный слабый андроген, который в состоянии подавить образование гонадотропинов и вызвать аменорею.<sup>23</sup> Хотя даназол эффективен во многих случаях тазовой боли, связанной с эндометриозом, он характеризуется андрогенными побочными эффектами, такими как увеличение веса, акне, гирсутизм, уменьшение размеров молочных желез и, в редких случаях, вирилизацией.<sup>24</sup> В результате, многие пациентки не в состоянии переносить препарат в ходе долгосрочного лечения. Кроме того, даназол оказывает неблагоприятное влияние на липидный профиль,<sup>25</sup> а в одном небольшом исследовании был поставлен вопрос о повышении риска рака яичников у пациенток с эндометриозом на фоне даназола.<sup>26</sup> Принимая во внимание эти опасения, разработаны низкодозированные режимы и вагинальные формы даназола.<sup>27</sup>

### АГОНИСТЫ ГнРГ

Для женщин, которые не отвечают на терапию КОК или прогестинами или имеют рецидив заболевания после начального улучшения состояния, в качестве второй линии терапии следует рассматривать назначение аГнРГ в комбинации с возвратной ГТ. Препараты аГнРГ никогда не следует применять без возвратной ГТ. Любая ГТ, включающая 1 мг 17β-эстрадиола может использоваться в качестве возвратной терапии.

**Таблица 3.1. Агонисты ГнРГ, доступные в Канаде**

Патентованное название	Название марки	Форма	Дозировка
Бусерелин	Suprecur	Назальный спрей	Бусерелин входит в резервуар для назального спрея. Рекомендуемая дозировка - 2 впрыска в каждую ноздрю каждые 8 часов (3 раза в день).
	Инъекционный Suprefact	Ежедневные инъекции	Ежедневные инъекции бусерелина начинаются с дозировки 200 мкг и увеличиваются до максимума 500 мкг. Заключительная доза должна быть минимальной, облегчающей боль.
Гозерелин	Золадекс	Инъекция один раз в месяц или один раз в три месяца	Гозерелин включен в имплант малого размера (с рисовое зерно), вводится подкожно в нижнюю часть живота один раз в месяц.
Лейпрорелин (люпролида ацетат)	Lupron Depot Prostag SR Enantone Люкрин Депо Trenantone-	Инъекция один раз в месяц или один раз в три месяца	Leuprorelin вводится ежемесячно или каждые 3 месяца подкожно в области живота, руки или иногда в мышцу бедра или ягодицы.

## Гун

Нафарелин	Синарел Синарелла	Назальный спрей	Нафарелин входит в резервуар для назального спрея. Рекомендуемая дозировка - 1 впрыск в каждую ноздрию утром и вечером ежедневно. У небольшого числа женщин рекомендуемая дозировка не подавляет менструацию. Если симптомы сохраняются у этих женщин, дозировка может быть увеличена – по 1 впрыску в каждую ноздрию утром и ночь.
Трипторелин а памоат	Trelstar	Инъекция один раз в месяц или один раз в три месяца	Трипторелин памоат водится ежемесячно или каждые 3 месяца в качестве единственной внутримышечной инъекции
Трипторелин	Декапептил SR	Инъекция один раз в месяц или один раз в три месяца	Триптореленин вводится ежемесячно или каждые 3 месяцев в качестве единственной внутримышечной инъекции
	Гонапептил	Ежемесячная инъекция	
Диеногест	Визанна	Таблетка перорально	Таблетка в дозе 2 мг один раз в день перорально

Поскольку эндометриоз – эстроген-зависимое заболевание, не удивительно, что терапия аГнРГ, приводящая к гипоестрогении может быть эффективной в отношении тазовых очагов эндометриоза и купирования боли. Однако использование одного только аГнРГ приводит к развитию многих симптомов дефицита эстрогена, таких как приливы, бессонница, сухость влагалища, потеря либидо и снижение МПК, которые не всегда подвергаются обратному развитию.<sup>17</sup> Поэтому аГнРГ не должны использоваться в течение любого отрезка времени в отсутствие возвратной ГТ. Использование комбинации эстрогена и прогестина для возвратной терапии основано на гипотезе, предложенной Barbieri<sup>28</sup> в 1992 г., согласно которой существует пороговая концентрация эстрогена в сыворотке, достаточно низкая для стимулирования эндометриоза, но способная предотвращать появление признаков гипоестрогении. По сути, это концентрация, достигаемая при назначении ГТ женщинам в постменопаузе.<sup>29,30</sup> В более ранних исследованиях депо аГнРГ применялись без эстрогенов, использовались низкие дозы эстрогенов в качестве возвратной терапии<sup>32</sup> или высокие дозы одних только прогестинов. Ни одно из этих исследований не продемонстрировало полное сохранение МПК. Предварительные результаты двух более недавних исследований, в которых применялись эстрогены в низкой дозе в комбинации с прогестином в качестве возвратной терапии, свидетельствовали о сохранении МПК и отсутствии симптомов гипоестрогении, наряду с уменьшением связанной с эндометриозом боли в течение 5 и 10 лет, соответственно.<sup>30,33</sup> Использование комбинированного режима, включающего эстрогены и прогестины, в этих исследованиях характеризовалось развитием аменореи у большинства женщин, а умеренные прорывные кровотечения отмечались только в нескольких случаях.<sup>29,34</sup> См. Табл. 3.1, в которой представлены аГнРГ, доступные в Канаде.



### **Рекомендации**

1. Комбинированные оральные контрацептивы, в идеальном случае назначенные в непрерывном режиме, нужно рассматривать в качестве первой линии терапии. (I-A)
2. Монотерапия прогестинами перорально, внутримышечно или подкожно также может рассматриваться в качестве первой линии терапии. (I-A)
3. Агонисты ГнРГ в комбинации с ГТ в качестве возвратной терапии или ЛНГ-ВМС нужно считать терапией второй линии. (I-A)
4. Агонисты ГнРГ должны использоваться в комбинации с ГТ в качестве возвратной терапии от начала лечения и в этом случае могут рассматриваться для долгосрочного использования (> 6 месяцев). (I-A)

### **ИНГИБИТОРЫ АРОМАТАЗЫ**

Использование ингибиторов ароматазы для медикаментозного лечения эндометриоза все еще носит экспериментальный характер и основано на наблюдении, что эндометриодные очаги продуцируют фермент ароматазу, способствующую образованию эстрогенов на локальном уровне даже в отсутствии стимуляции гонадотропинами.<sup>35</sup> Результаты двух предварительных исследований выявили облегчение боли после 6 месяцев ежедневного приема ингибитора ароматазы в комбинации с большей дозой норэтинодрона ацетата<sup>36</sup> или КОК.<sup>37</sup> В обоих исследованиях показано существенное (но не полное) купирование тазовой боли у женщин с эндометриозом, не ответивших на лечение препаратами первой линии. Так как женщины были в пременопаузе прогестин или КОК были добавлены к ингибитору ароматазы, чтобы предотвратить стимуляцию яичников и формирование кисты, вследствие повышения секреции гонадотропина на фоне исчезновения отрицательной обратной связи при снижении уровня эстрогенов.<sup>38</sup> МПК оставалась стабильной в течение 6 месяцев исследования. Дальнейшие исследования должны показать, будут ли ингибиторы ароматазы безопасны и эффективны для долгосрочного использования у женщин с болями, связанными с эндометриозом, прежде, чем их можно будет рассматривать в качестве терапии выбора.

### **АНАЛГЕТИКИ**

Лечение боли, связанной с эндометриозом, с помощью препаратов, предназначенных для медикаментозного лечения боли, может потребоваться, по крайней мере, в течение 1 цикла для начала облегчения боли. Например, терапия аГнРГ, начатая в лютеиновую фазу цикла или во время менструации не будет предотвращать дисменорею в первом цикле и даже может усилить боль из-за начального эффекта обострения. В этой ситуации уместно обеспечить обезболивание с помощью НПВС или даже опиатов, чтобы облегчить состояние пациентки пока основное медикаментозное лечение не окажет своего эффекта.

### **Рекомендация**

5. В ходе ожидания купирования симптомов после назначения целенаправленных методов медикаментозного или хирургического лечения эндометриоза, клиницисты должны использовать анальгетики - от НСПС вплоть до опиатов. (III-A)

#### **Врачу на заметку**

- При лечении эндометриоза любые методы медикаментозной терапии должны использоваться как минимум в течение 3 месяцев, с оценкой эффективности в конце этого срока.
- Долгосрочная терапия с использованием аГнРГ в комбинации с возвратной терапией эстрогенами и прогестагенами – эффективный метод лечения симптомов эндометриоза. В ходе этой терапии представляется благоразумным исследование величины МПК.
- КОК не следует использовать для возвратной терапии.

## ССЫЛКИ

1. Sutton CJ, Ewan 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.
2. Jones KD, Haines P, Sutton CJ. Long-term follow-up of a controlled trial of laser laparoscopy for pelvic pain. *JLSLS* 2001;5:111-5.
3. Abbott JA, Hawe J, Clayton RD, Garry R. The effects and effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis: a prospective study with 2-5 year follow-up. *Hum Reprod* 2003;18:1922-7.
4. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hiroshi H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2008;90:1583-8.
5. Jenkins TR, Liu CY, White J. Does response to hormonal therapy predict presence or absence of endometriosis? *J Minim Invasive Gynecol* 2008;15:82-6.
6. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, 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;80:560-3.
7. Coffee AL, Sulai PJ, Kuehl TJ. Long-term assessment of symptomatology and satisfaction of an extended oral contraceptive regimen. *Contraception* 2007;75:444-9.
8. Bulun SE, Cheng YH, Yin P, Imir G, Utsunomiya H, Attar E, et al. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. *Mol Cell Endocrinol* 2006;248:94-103.
9. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med* 2009;360:268-79.
10. Muneyyirci-Delate O, Karacan M. Effect of norethindrone acetate in the treatment of symptomatic endometriosis. *Int J Fertil Womens Med* 1998;43:24-7.
11. Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H, Takeuchi T, Mita S, Imada K, 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;73:222-31.
12. 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;25:633-41.
13. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril* 2009;675-81.
14. Cosson M, Querleu D, Donnez J, Madelenat P, Konickx P, Audebert A, et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril* 2002;77:684-92.
15. Strowitzki T, Seitz C, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T. Efficacy of dienogest for the treatment of endometriosis: a 24-week, randomised, open-label trial versus leuprolide acetate. Abstract presented at: 25th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology; June 28-July 1, 2009; Amsterdam.
16. Schlaff WD, Carson SA, Luciano A, Ross D, Bergqvist A. Subcutaneous injection of depot medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2006;85:314-25.
17. Crosignani PG, Luciano A, Ray A, Bergqvist A. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Hum Reprod* 2006;21:248-56.
18. Behamondes L, Petta CA, Fernandes A, Monteiro I. Use of levonogestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis, chronic pelvic pain and dysmenorrhea. *Contraception* 2007;75(6 Suppl):S134-9.
19. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa E Silva JC, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:1993-8. Epub 2005 Mar 24.
20. Vercellini P, Aimi G, Panazza S, De Giorgi O, Pesole A, Crosignani PG. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 1999;72:505-8.
21. Jain S, Dalton ME. Chocolate cysts from ovarian follicles. *Fertil Steril* 1999;72:852-6.
22. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:485-8.
23. Dmowski WP, Scholer HF, Mahesh VB, Greenblatt RB. Danazol—a synthetic steroid derivative with interesting physiologic properties. *Fertil Steril* 1971;22:9-18.
24. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD000068.
25. Packard CJ, Shepherd J. Action of danazol on plasma lipids and lipoprotein metabolism. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1994;159:35-40.
26. Cotreau CM, Ness RB, Modugno F, Allen GO, Goodman MT.

Endometriosis and its treatment with danazol or lupron in relation to ovarian cancer. Clin Cancer Res 2003;9:5142-4.

27. Razzi S, Luisi S, Calonaci F, Altomare A, Bocchi C, Patraglia F. Efficacy of vaginal danazol treatment in women with recurrent deeply infiltrating endometriosis. Fertil Steril 2007;88:789-94.

28. Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. Am J Obstet Gynecol 1992;166:740-5.

29. Surrey ES, Hornstein MD. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. Obstet Gynecol 2002;99(5 Pt 1):709-19.

30. Mitwally MF, Gotlieb L, Casper RF. Prevention of bone loss and hypoestrogenic symptoms by estrogen and interrupted progestogen add-back in long-term GnRH-agonist down-regulated patients with endometriosis and premenstrual syndrome. Menopause 2002;9:236-41.

31. Hornstein MD, Surrey ES, Weisberg GW, Casino LA. Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. Lupron Add-Back Study Group. Obstet Gynecol 1998;91:16-24.

32. Zupi E, Marconi D, Sbracia M, Zullo F, De Vivo B, Exacustos C, et al. Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain. Fertil Steril 2004;82:1303-8.

33. Bedaiwy MA, Casper RF. Treatment with leuprolide acetate and hormonal add-back for up to 10 years in stage IV endometriosis patients with chronic pelvic pain. Fertil Steril 2006;86:220-2.

34. Casper RF. Estrogen with interrupted progestin HRT: a review of experimental and clinical studies. Maturitas 2000;34:97-108.

35. Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K, Sasano H. Estrogen biosynthesis in endometriosis: molecular basis and clinical relevance. J Mol Endocrinol 2000;25(1):35-42.

36. Ailawadi RK, Jobanputra S, Kataria M, Gurates B, Bulun SE. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. Fertil Steril 2004;81:290-6.

37. Amsterdam LL, Gentry W, Jobanputra S, Wolf M, Rubin SD, Bulun SE. Anastrozole and oral contraceptives: a novel treatment for endometriosis. Fertil Steril 2005;84:300-4.

38. Higgins MJ, Davidson NE. What is the current status of ovarian suppression/ ablation in women with premenopausal early-stage breast cancer? Curr Oncol Rep 2009;11:45-50.

## Глава 4

### Хирургическое лечение эндометриоза

Эндометриоз необходимо лечить только в том случае, когда боль или бесплодие являются симптомами заболевания. При случайном обнаружении в ходе хирургического вмешательства эндометриоз не требует никакого медикаментозного или хирургического лечения. При подозрении на эндометриоз яичников или выявлении образования в малом тазу необходимо следовать руководящим принципам SOGC по ведению пациенток с образованиями в малом тазу.<sup>1</sup>

Хирургическое лечение эндометриоза требует тщательного рассмотрения показаний для такого лечения, предоперационного обследования, выбора хирургического метода, наличия опытного хирурга и вспомогательных методов и процедур.

#### ПОКАЗАНИЯ

Хирургическое лечение эндометриоза показано в следующих группах.

1. Пациентки с тазовой болью

а. кто не отвечает на медикаментозную терапию, эффективность этой терапии снижается или существуют противопоказания для медикаментозной терапии

б. у кого имеется острое заболевание придатков матки (перекрут кисты или разрыв кисты яичника)

с. у кого выявляется тяжелая инвазивная форма заболевания, вовлекающая кишечник, мочевой пузырь, мочеточник или тазовые нервы

2. Пациентки с наличием или подозрением на эндометриому яичника

а. Пациентки, у которых не уточненный диагноз влияет на выбор метода лечения (как в случае с хронической тазовой болью)

б. Пациентки с бесплодием и связанными факторами (т.е. боли и образование в малом тазу)

#### Рекомендации

1. Бессимптомные пациентки при случайном обнаружении эндометриоза во время хирургического вмешательства не требуют никакого медикаментозного или хирургического лечения. (Ш-А)

2. Хирургическое лечение у женщин с болью, связанной с эндометриозом, должно применяться у тех из них, у кого медикаментозная терапия оказалась неэффективной. (Ш-А)

### **ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ**

Полноценное предоперационное обследование поможет в планировании хирургического подхода, временной градации хода операции и в выявлении потребности в дополнительных процедурах и консультациях.

#### **Врачу на заметку**

Решение о необходимости хирургического лечения женщин с болью, предположительно связанной с эндометриозом, должно быть основано на оценке клинических проявлений, результатах визуализационных методик и эффективности предшествующего медикаментозного лечения. Роль диагностической лапароскопии должна быть ограничена.

Ценность определения в сыворотке СА-125 в ходе предоперационного диагностирования эндометриоза ограничена. Поэтому, тест обычно не рекомендуется в качестве рутинного метода перед хирургическим вмешательством, но он может быть выполнен как часть обследования в случае образования в области придатков матки неясной этиологии.

Ультрасонография органов малого таза, особенно трансвагинальная, рекомендуется при обнаружении образования в придатках матки при гинекологическом исследовании. Трансректальная сонография, колоноскопия, рентгенография кишечника с применением бария и МРТ могут также быть полезными для обнаружения глубоких инфильтративных форм эндометриоза кишечника и ректовагинальной перегородки у пациенток с дисхезией и тяжелой диспареунией при обнаружении узелков в ходе гинекологического осмотра. Цистоскопия должна быть выполнена, если есть циклические симптомы со стороны мочевого пузыря, такие как гематурия.

Риски, связанные с хирургическим лечением, следует подробно обсудить с пациенткой и ее согласие на основе полной информированности должно быть получено и документировано.

### **ХИРУРГИЧЕСКИЙ ПОДХОД**

Хирургическое лечение может быть или "консервативным" или "радикальным". Целью консервативного хирургического лечения эндометриоза является восстановление нормальной анатомии и прекращение боли. Этот подход чаще всего применяется у женщин репродуктивного возраста, которым необходима беременность в будущем и которые хотят избежать наступления ранней менопаузы. Он может включать прямую абляцию, лизис, иссечение очагов эндометриоза, прерывание нервных путей, удаление эндометриом яичников, а также удаление эндометриоидных поражений соседних органов (кишечника, мочевого пузыря, аппендикса или уретры).

#### **Врачу на заметку**

Визуализация должна базироваться на клинических проявлениях и результатах гинекологического осмотра.

Радикальное хирургическое лечение включает двустороннюю овариэктомию, чтобы вызвать менопаузу, или может включать гистерэктомию и удаление фаллопиевых труб и, идеально, удаление всех видимых эндометриоидных узелков и повреждений. Такой

подход следует рассматривать у женщин с тяжелыми болями и другими симптомами несмотря на проводимую консервативную терапию, которым не нужна беременность в последующем или которые должны подвергнуться гистерэктомии из-за других заболеваний, таких как миома матки, сопровождающаяся меноррагией.

Лапароскопия является предпочтительным хирургическим подходом для лечения эндометриоза, независимо от тяжести заболевания, вследствие лучшей визуализации очагов благодаря увеличению обзора и более быстрой реабилитации пациенток и возвращения к нормальной деятельности при сравнении с результатами, полученными у пациенток после лапаротомии.<sup>2</sup> Пациентки с инвазивными формами эндометриоза, когда вовлечены кишечник или мочевого пузырь, должны оперироваться врачами, имеющими соответствующий опыт или прошедшими специальное обучение для ведения таких случаев на основе междисциплинарного подхода<sup>3</sup>

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**

Только в нескольких РКИ проводилась оценка хирургического лечения эндометриоза. Согласно полученным данным, польза от лапароскопического ведения эндометриоза, действительно существует. В 1994 г. Sutton и соавт.<sup>4</sup> представили результаты первого проспективного РКИ с участием 63 женщин, показавшие выгоду лазерной лапароскопической абляции эндометриоидных очагов и маточно-крестцового нерва у большинства пациенток по сравнению с теми, у кого использовалась выжидающая тактика: 63 % против 23 %. В последующем было показано, что более половины женщин, подвергшихся абляции, были удовлетворены проведенным лечением в течение 73 месяцев наблюдения.<sup>5</sup> В 2004 г. Abbott и соавт.<sup>6</sup> в течение 6 месяцев наблюдения продемонстрировали в группе из 39 женщин более благоприятные результаты при лапароскопической эксцизии эндометриоидных поражений по сравнению с женщинами, которые подверглись диагностической лапароскопии: 80 % против 32 %. Различие в результатах этих исследований может быть связано с более продвинутой стадией заболевания в последнем испытании или различием использованных методов - иссечение против лазерной абляции или комбинацией этих факторов. Несмотря на продемонстрированные выше преимущества, важно отметить, что существенная пропорция женщин (от 20 % до 40 %), возможно, не отмечает улучшения после хирургического лечения.

К настоящему времени недостаточно доказательств по вопросу, должны ли поверхностные эндометриоидные повреждения подвергнуться иссечению или абляции при лечении боли. Никаких различий в результатах не было выявлено в ходе небольшого РКИ, выполненного Wright и соавт.<sup>7</sup> в 2005 г. Однако в это исследование были включены только пациентки с умеренным эндометриозом и исключены тяжелые формы заболевания и глубокий инфильтративный эндометриоз.

Shakiba и соавт.<sup>8</sup> в 2008 г. описали одно из самых долговременных последующих наблюдений за пациентками после хирургического лечения эндометриоза. В ходе этого ретроспективного исследования был подсчитан риск повторной операции через 2, 5 и 7 лет после первоначальных операций, которые включали лапароскопическую консервативную хирургию (сохранение яичников), а именно, гистерэктомия с сохранением обоих яичников, гистерэктомия с удалением 1 яичника, а также проведение гистерэктомии с билатеральной овариэктомией. В течение последующих 2 лет никакое дальнейшее хирургическое вмешательство не потребовалось у 80 % женщин, которые подверглись локальной эксцизии эндометриоидных поражений против 96 % из тех, кто подвергся гистерэктомии с сохранением яичников. Таким образом, гистерэктомия может принести пользу пациенткам со связанной с эндометриозом тазовой болью даже при сохранении яичников.

### **Итоговое Утверждение**

1. Лечение эндометриоза путем эксцизии или абляции очагов уменьшает боль. (I)

## **ГЛУБОКИЕ ИНФИЛЬТРАТИВНЫЕ ФОРМЫ ЭНДОМЕТРИОЗА**

В отличие от поверхностного брюшинного эндометриоза, к глубоким инфильтративным формам эндометриоза относят очаги заболевания, проникающие на 5 мм или более. См. Табл. 4.1 для примеров. Эндометриоидные поражения часто являются многофокальными и более глубокими, чем представляется при одной только визуализации. Глубина повреждений более 10 мм, связана с болью.<sup>9</sup> Иссечение таких поражений, вероятно, будет иметь большую выгоду с точки зрения облегчения боли, чем удаление поверхностных очагов, но свидетельства ограничены сообщениями о серии случаев в руках экспертов.<sup>10,11</sup>

### **Стол 4.1. Примеры глубоких инфильтративных форм эндометриоза**

Ректовагинальные узлы

Инвазия в стенку кишечника и его сужение

Инвазия в мочевого пузырь

Инвазия в матку или давление на матку

Вовлечение нерва (например, седалищного нерва)

Хирургическое лечение в случаях ректовагинальной инфильтрации с вовлечением боковой поверхности малого таза или кишки требует междисциплинарного подхода. Рекомендуется перед операцией провести консультацию с другим гинекологом, владеющим навыками минимальной инвазивной хирургии, так же как с общим хирургом или урологом. Может потребоваться резекция участка кишки для купирования боли,<sup>12,13</sup> которая должна быть выполнена специалистом, имеющим опыт в проведении таких операций. Часто это может быть сделано с помощью лапароскопического доступа для более быстрой реабилитации пациентки.

Если глубокая инфильтративная форма эндометриоза диагностируется только во время диагностической лапароскопии, предпочтительно избежать его немедленного иссечения. Нужно сначала получить согласие пациентки на основе полной информации и провести надлежащее предоперационное обследование вследствие сложной природы такой формы этого заболевания.

#### **Рекомендация**

3. Хирургическое лечение глубоких инфильтративных форм эндометриоза может потребовать специального опыта с применением междисциплинарного подхода. (III-A)

## **ЭНДОМЕТРИОМЫ ЯИЧНИКОВ**

Эндометриомы яичников указывают на тяжелое заболевание и представляют хирургическую проблему.<sup>14</sup> Важно рассмотреть желание пациентки сохранить фертильность, чтобы определить степень хирургического вмешательства и в случае необходимости сохранить яичники и их функцию. Хирургические варианты включают иссечение стенки кисты или дренаж и коагуляцию ложа кисты.

#### **Врачу на заметку**

- При эндометриоме яичников важно рассмотреть желание пациентки сохранить фертильность, чтобы определить степень вмешательства и в случае необходимости сохранить яичники и их функцию.
- Эндометриома яичника часто - маркер более обширного эндометриоза.

Недавний обзор Cochrane,<sup>15</sup> хотя и основанный только на 2 РКИ<sup>16,17</sup> с участием в общей сложности 164 женщин представил данные, что лапароскопическое иссечение обеспечивает больше преимуществ, чем проведение простой лапароскопической абляции эндометриомы яичников в отношении купирования тазовой боли. Иссечение

способствовало снижению уровня рецидивов, дисменореи, диспареунии, нециклической тазовой боли и потребности в дальнейшем хирургическом вмешательстве. Совокупный уровень наступления беременности был выше у женщин, которые подверглись цистэктомии.

Хотя имеются преимущества при проведении лапароскопического иссечения эндометриомы яичников, эта техника все же связана с нежелательным удалением нормальной яичниковой ткани.<sup>18</sup> Большое внимание должно быть уделено сохранению ткани яичников во время хирургического удаления кисты. После оценки баланса риска случайного удаления нормальной яичниковой ткани и преимуществ иссечения кисты решение удалять эндометриому хирургическим путем должно быть основано на клинических проявлениях и предпочтениях хирурга. Разумно предложить пациентке иссечение большой эндометриомы (> 3 см в диаметре) при наличии тазовой боли, но простой дренаж и аблацию или тактику выжидания при кистах меньшего размера.

Эндометриомы яичников рецидивируют у 30 % пациентов после лапароскопической эксцизии.<sup>19</sup> Назначение гормонального лечения (подавления) после проведения операции, как показано, способствует снижению уровня рецидивов и большему купированию симптомов.<sup>20,21</sup> У пациенток, не заинтересованных в беременности после хирургического лечения, следует начинать терапию КОК (в циклическом или непрерывном режиме). Так как риск малигнизации низок и нет никакого свидетельства об улучшении фертильности, как результате проведенного лечения, решение о повторном хирургическом лечении должно быть основано на оценке симптомов и размере кисты: чем значительнее боль или больше размер образования, тем более вероятна потребность в повторном хирургическом вмешательстве.

#### **Итоговое Утверждение**

2. У женщин с эндометриомами иссечение, а не дренаж или фульгурация обеспечивает лучшее облегчение боли, снижение риска рецидивов и постановку гистопатологического диагноза. (I)

#### **Рекомендации**

4. Эндометриомы яичников более 3 см в диаметре у женщин с тазовой болью должны быть удалены хирургическим путем, если это возможно. (I-A)

5. У пациенток, не заинтересованных в беременности, нужно начать терапию КОК (в циклическом или непрерывном режиме) после хирургического удаления эндометриом яичников. (I-A)

### **ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА**

Несколько хирургических процедур использовались в дополнение к аблации или иссечению эндометриоидных поражений для большей эффективности в отношении облегчения боли. Лапароскопическое удаление маточно-крестцового нерва, как было показано, не было эффективным для облегчения хронической боли в ходе крупного РКИ.<sup>22</sup> Однако пресакральная нейротомия продемонстрировала некоторое облегчение боли у женщин с эндометриозом.<sup>23-25</sup> Лапароскопическая пресакральная нейротомия является выполнимой и предпочтительной процедурой по сравнению с лапаротомией, если проводится опытным хирургом-эндоскопистом.

Есть сообщения об удалении аппендикса у пациенток с хронической тазовой болью. Аппендикс может быть поражен эндометриозом, хроническим воспалительным процессом или подвергнуться другим изменениям у пациенток с эндометриозом.<sup>26,27</sup> Во время лапароскопии, аппендикс должен быть выделен, если это возможно, и осмотрен. Лапароскопическое удаление аппендикса следует провести, если очевидны его изменения; однако, согласие пациентки, консультацию хирурга и риск в ходе операции необходимо учитывать.

Возможна попытка исправить положение матки и перевести ее из ретрофлексии у женщин с диспареунией, однако нет никаких данных, полученных в независимых

испытаниях, результаты которых подтверждают эффективность или клиническую полезность этой процедуры.

### **Итоговое Утверждение**

3. Одно только лапароскопическое удаление маточного нерва не обеспечивает существенное облегчение боли, связанной с эндометриозом. (I)

### **Рекомендации**

6. Пресакральная нейротомия может рассматриваться как дополнение к хирургическому лечению боли, связанной с эндометриозом. (I-A)

### **ССЫЛКИ**

1. Le T, Giede C, Salem S.; SOGC/GOC/SCC Policy and Practice Guidelines Committee. Initial evaluation and referral guidelines for management of pelvic/ovarian masses. Joint SOGC/GOC/SCC clinical practice guideline No. 230, July 2009. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:668-73.

2. Crosignani PG, Vercellini P, Biffignandi F, Costantini W, Cortesi I, Imperato E, et al. Laparoscopy versus laparotomy in conservative surgical treatment for severe endometriosis. *Fertil Steril* 1996;66:706-11.

3. Singh SS, Marcoux V, Cheung V, Martin D, Ternamian AM. Core competencies for gynecologic endoscopy in residency training: a national consensus project. *J Minim Invasive Gynecol* 2009;16(1):1-7.

4. 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.

5. Jones KD, Haines P, Sutton CJ. Long term follow up of a controlled trial of laser laparoscopy for pelvic pain. *JLS* 2001;5:111-5.

6. Abbott J, Hawe J, Hunter D, Holmes M, Finn P, Garry R. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004;82:878-84.

7. Wright J, Lotfallah H, Jones K, Lovell D. A randomized trial of excision versus ablation for mild endometriosis. *Fertil Steril* 2005;83:1830-6.

8. Shakiba K, Bena JF, McGill KM, Minger J, Falcone T. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. *Obstet Gynecol* 2008;111:1285-92. Erratum in: *Obstet Gynecol* 2008;112:710.

9. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril* 1990;53:978-83.

10. Chopin N, Vieira M, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Coste J, et al. Operative management of deeply infiltrating endometriosis: results on pelvic pain symptoms according to a surgical classification. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:106-12.

11. Chapron C, Dubuisson JB. Laparoscopic treatment of deep endometriosis located on the uterosacral ligaments. *Hum Reprod* 1996;11:868-73.

12. Darai E, Bazot M, Rouzier R, Houry S, Dubernard G. Outcome of laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:308-13.

13. Mereu L, Ruffo G, Landi S, Barbieri F, Zaccoletti R, Fiaccavento A, et al. Laparoscopic treatment of deep endometriosis with segmental colorectal resection: short term morbidity. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14:463-9.

14. Chapron C, Pietin-Vialle C, Borghese B, Davy C, Foulot H, Chopin N. Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2009;92:453-7. Epub 2008 Aug 9.

15. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Apr 16;(2):CD004992.

16. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, Busacca M, Zupi E, Bolis P. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril* 1998;70:1176-80.

17. Alborzi S, Momtahan M, Parsanezhad ME, Dehbashi S, Zolghadri J. A prospective, randomized study comparing laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration and coagulation in patients with endometriomas. *Fertil Steril* 2004;82:1633-7.

18. Matsuzaki S, Houle C, Darcha C, Pouly JL, Mage G, Canis M. Analysis of risk factors for the removal of normal ovarian tissue during laparoscopic cystectomy for ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24:1402-6. Epub 2009 Feb 26.

19. Koga K, Takemura Y, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Hirata T, et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Hum Reprod* 2006;21:2171-4. Epub 2006 Apr 27.

20. Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L, Vicenzi C, Frasca C, Elmakky A, et al. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24:2729-35. Epub 2009 Jul 22.



21. Seracchioli R, Mabrouk M, Frasca C, Manuzzi L, Savelli L, Venturoli S. Long-term oral contraceptive pills and postoperative pain management after laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2009 May 12. Epub ahead of print.
22. Daniels J, Gray R, Hills RK, Lathe P, Buckley L, Gupta J, et al.; LUND Trial Collaboration. Laparoscopic uterosacral nerve ablation for alleviating chronic pelvic pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:955—61.
23. Candiani GB, Fedele L, Vercellini P, Bianchi S, Di Nola G. Presacral neurectomy for the treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:100-3.
24. Zullo F, Palomba S, Zupi E, Russo T, Morelli M, Cappiello F, et al. Effectiveness of presacral neurectomy in women with severe dysmenorrhea caused by endometriosis who were treated with laparoscopic conservative surgery: a 1-year prospective randomized double-blind controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:5-10.
25. Zullo F, Palomba S, Zupi E, Russo T, Morelli M, Sena T, et al. Long-term effectiveness of presacral neurectomy for the treatment of severe dysmenorrhea due to endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11:23-8.
26. Frishman GN, Salak JR. Conservative surgical management of endometriosis in women with pelvic pain. *J Minim Invasive Gynecol* 2006;13:546-58.
27. Wie HJ, Lee JH, Kyung MS, Jung US, Choi JS. Is incidental appendectomy necessary in women with ovarian endometrioma? *AustNZJ Obstet Gynaecol* 2008;48:107-111.

## ГЛАВА 5

### Хирургическое лечение бесплодия, связанного с эндометриозом

Лечение бесплодия, вызванного эндометриозом, включает или хирургическое удаление эндометриоидной ткани и спаек, чтобы восстановить нормальную анатомию или вспомогательные репродуктивные технологии. Желательно хирургическое вмешательство выполнять с помощью лапароскопического доступа, поскольку частота осложнений приблизительно на 40 % ниже, чем при проведении лапаротомии.<sup>1</sup> Лапароскопия связана с более коротким временем госпитализации и реабилитации, чем лапаротомия, но эффективность этих двух хирургических подходов, по-видимому, идентична, даже принимая во внимание, что лапароскопия сопровождается меньшим образованием спаек.<sup>2</sup>

#### ПОКАЗАНИЯ К ЛАПАРОСКОПИИ

##### Отсутствие боли; нормальные результаты обследования органов малого таза

У женщин, имеющих нормальные результаты обследования органов малого таза, регулярные овуляции, проходимые обе фаллопиевые трубы, согласно данным гистеросальпингографии, и при нормальной спермограмме партнера дополнительная выгода от проведения диагностической лапароскопии с сопутствующим удалением минимального эндометриоза все еще является спорной. В одном из проспективных РКИ не было обнаружено различий в уровне наступления беременности между группой женщин, получивших и не получивших такое лечение.<sup>3</sup> В более крупном канадском исследовании изучалась эффективность и целесообразность проведения диагностической лапароскопии с сопутствующим лечением минимальных и умеренных форм эндометриоза.<sup>4</sup> Эффективность этой процедуры (то есть, число нуждавшихся в лечении), однако, оказалась сомнительной: только 1 дополнительная беременность наступила среди каждых 8 пациенток, подвергшихся лапароскопической хирургии. Из-за ограниченного доступа к государственному финансированию процедур вспомогательных репродуктивных технологий многие женщины и их врачи выбирают лапароскопию. Некоторые национальные общества специалистов, действительно, рекомендуют проведение в таких случаях лапароскопии.<sup>5</sup>

Решение выполнить диагностическую лапароскопию у женщин с бесплодием, не имеющих каких либо очевидных проблем, должно быть принято на индивидуальной основе с учетом возраста женщины и после обсуждения пользы и рисков хирургического вмешательства, так же как и возможности применения других вариантов лечения, таких как индукция овуляции и IVF.

## **Наличие боли или нарушений органов малого таза**

Лапароскопия показана в следующих случаях.

1. Когда имеется тяжелая диспареуния, выраженная дисменорея, дисхезия или хроническая тазовая боль, достаточно серьезные, чтобы вызвать дистресс: в таком случае вероятность обнаружения эндометриоза при проведении лапароскопии значительно возрастает.<sup>6</sup> Хирургическое лечение назначается не только с целью улучшения фертильности, но также и купирования боли.

2. Обнаружение болезненных узелков при пальпации области маточнокрестцовых связок свидетельствует о возможном наличии глубокой инфильтративной формы эндометриоза.<sup>7</sup> В одном исследовании было показано, что хирургическое удаление глубоких эндометриоидных поражений было связано с улучшенной фертильностью.<sup>8</sup>

3. Когда обнаружено персистирующее образование в области придатков матки: приблизительно у 48 % пациенток с бесплодием в ходе диагностической лапароскопии выявляется эндометриоидное поражение яичника от поверхностных имплантов до больших кист размером до 12 см.<sup>9</sup> Было показано, что ультрасонография, особенно трансвагинальная, обладает как высокой чувствительностью (от 84 % до 90 %), так и специфичностью (почти 100 %) для диагностики эндометриом.<sup>10</sup> Эндометриомы могут быть бессимптомным или сопровождаться болью вследствие растяжения или разрыва. Хирургическое удаление часто рекомендуется в случае обнаружения образования диаметром более 3 см. Исследования, проведенные за последнее десятилетие продемонстрировали, что медикаментозное лечение в независимости от примененного продукта способствовало уменьшению размера эндометриом, но не их полному регрессу.<sup>11,12</sup> Кроме того, исследование образования в ходе хирургического лечения гарантирует точную диагностику, если есть подозрение на злокачественный процесс.<sup>13</sup>

## **ХИРУРГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ**

Лапароскопия – приоритетный хирургический подход для лечения бесплодия, связанного с эндометриозом. Цель лапароскопической хирургии состоит в том, чтобы удалить эндометриоидные поражения в максимально возможной степени, восстановить нормальную анатомию, провести разделение спаек и оптимизировать сохранение и целостность яичников и маточных труб с использованием принципов микрохирургии (усиление *(от перевод.* за счет оптических приборов), тщательный гемостаз, уменьшение фульгурации (разрыва ткани), предотвращение высыхания ткани и ограниченное использование швов).<sup>14</sup>

### **Врачу на заметку**

- Приверженность принципам микрохирургии, таким как тщательный гемостаз, уменьшение фульгурации и ограниченное использование швов может улучшить фертильность.
- Иссечение предпочтительно по сравнению с фенестрацией (создание отверстий), дренажом или аблацией выстилки кисты для лечения эндометриоза яичников.
- Использование дополнительных методов для профилактики слипания брюшины малого таза может помочь уменьшению формирования спаек, но их влияние на улучшение фертильности неизвестно.

### **Лапароскопическое исследование**

Эта процедура проводится для оценки тяжести заболевания путем установления его стадии и осмотра других областей, такие как аппендикс, кишечник и диафрагма. Кроме того, любое образование придатков матки может быть оценено с помощью проведения цитологического исследования брюшины и криостатного среза (frozen section) в

сомнительных случаях. Тест с синим красителем может быть выполнен для оценки проходимости маточных труб.

#### **Удаление спаек (адхезиоз)**

Удаление спаек выполняется для восстановления нормальной анатомии в максимально возможной степени. При наличии плотных спаек они разделяются в отдалении от жизненно важных структур. Яичники освобождаются от спаек вплоть до боковой поверхности стенок малого таза прежде, чем будет удалена любая киста яичников; этот процесс часто сопровождается разрывом эндометриомы и позволяет провести цистэктомия.

#### **Лечение поверхностных форм эндометриоза**

Что касается улучшения фертильности, нет никаких свидетельств, что иссечение очага лучше, чем его абляция, и у любого метода, используемого для удаления (электрохирургия или лазер) эффективность одинакова.<sup>4</sup>

#### **Лечение эндометриом и глубоких инфильтративных форм эндометриоза**

См. Главу 4 для описания хирургического подхода.

#### **Дополнительные методы для профилактики образования спаек**

Даже в случае проведения хирургического вмешательства с помощью лапароскопического доступа может произойти образование спаек и для многих процедур, связанные со спаечным процессом, эти осложнения сходны, как при проведении полостных, так и лапароскопических гинекологических хирургических вмешательств.<sup>15</sup> На данный момент не была подтверждена эффективность таких фармакологических веществ, как антибиотики, кортикостероиды, НПВС и фибринолитики в отношении профилактики развития спаек после хирургического лечения. Многие типы физических сепараторов доступны в Канаде. Другие методы профилактики образования спаек включают использование барьерных гелей, например, 4 % раствора икодекстрина (icodextrin (Adept)). Хотя эти вещества потенциально полезны и существуют некоторые клинические свидетельства снижения формирования спаек при их применении, необходимы дальнейшие исследования, направленные на поиск более эффективных профилактических веществ, так как пока нет данных об улучшении фертильности при использовании этих веществ.<sup>14</sup>

#### **Итоговые Утверждения**

1. Лапароскопическое лечение при минимальных или умеренных формах эндометриоза улучшает показатели наступления беременности независимо от выбранного метода удаления эндометриодных очагов. (I)

2. Эффект на фертильность хирургического лечения глубоких инфильтративных форм эндометриоза спорен. (II)

3. Лапароскопическое удаление эндометриом яичника более 3 см в диаметре может улучшить фертильность. (II)

#### **ССЫЛКИ**

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 Gynecol* 2003;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, Koninckx 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.

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.

## Глава 6

### Медикаментозное лечение бесплодия, связанного с эндометриозом

Распространенность эндометриоза среди женщин с бесплодием колеблется от 25 % до 50 % по сравнению с 5 % у фертильных женщин.<sup>1</sup> Пока отсутствует полное понимание механизмов, лежащих в основе связанного с эндометриозом бесплодия. Нарушение анатомии малого таза вследствие спаечного процесса, приводящее к механической блокаде фаллопиевых труб или нарушение процессов выхода яйцеклетки из яичника в момент овуляции может объяснить бесплодие на более поздних стадиях эндометриоза; однако, в случае минимального или умеренного эндометриоза механизм до конца не ясен. Недавно проведенный обзор литературных данных указывает на роль воспаления, нарушения иммунного ответа и ангиогенеза в сложных патологических механизмах нарушения фертильности на ранних стадиях эндометриоза.<sup>2</sup>

Существует очевидная взаимосвязь между эндометриозом и бесплодием, хотя причинные отношения не были доказаны. Показатель ежемесячной фертильности у женщин с эндометриозом ниже, чем у женщин без этого заболевания, подтверждена более высокая распространенность эндометриоза у женщин с бесплодием по сравнению женщинами, подвергнутыми процедуре перевязки маточных труб.<sup>3</sup> Большинство убедительных доказательств наличия взаимосвязи между эндометриозом и бесплодием получено в ходе проспективных исследований с использованием лечебной донорской инсеминации, при которой показатель ежемесячной фертильности составил 0.12 у женщин без эндометриоза и 0.036 у пациенток с минимальным эндометриозом.<sup>4</sup> По-видимому, эндометриозидные поражения сами по себе играют небольшую роль в качестве потенциальной причины бесплодия: результаты проспективного РКИ, в ходе которого в одной группе женщин эндометриозидные очаги были удалены лапароскопическим путем, а в другой группе пациенток применялась выжидательная тактика, показали незначительное повышение уровня фертильности спустя 9 месяцев после проведенного лечения,<sup>5</sup> но этот показатель был значительно ниже такового у женщин, не страдающих бесплодием.<sup>6</sup> До настоящего времени нет никаких убедительных доказательств для подтверждения точного биологического механизма бесплодия у пациенток с малыми или умеренными формами эндометриоза.

#### ГОРМОНАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Hughes и соавт.<sup>7</sup> провели мета-анализ всех РКИ, в которых изучалось подавление овуляции у женщин с эндометриозом и влияние этого метода лечения на фертильность.

Результаты показали, что подавление функции яичников для улучшения фертильности при минимальных и умеренных формах эндометриоза не эффективно и не должно быть предложено пациенткам с единственной целью восстановления фертильности. Кроме того, гормональное подавление до или после хирургического лечения эндометриоза не показано, так как нет никаких свидетельств повышения эффективности терапии сверх таковой только хирургического лечения, и такое лечение продлевает временной промежуток или задерживает наступление беременности.

### **ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ**

Получены некоторые свидетельства в ходе РКИ, что внутриматочная инсеминация в комбинации с контролируемой стимуляцией яичников может быть эффективной в отношении повышения фертильности пациенток с эндометриозом.<sup>8</sup> Этот эффект, по-видимому, в большей мере связан со стимуляцией яичников, так как проведение только внутриматочной инсеминации может быть недостаточным.

### **ФЕРТИЛИЗАЦИЯ IN VITRO**

Гормональное подавление в качестве предварительного лечения, когда у пациентки с бесплодием, вызванным эндометриозом, планируется проведение фертилизации IVF, может быть использовано. По-видимому, показатели эффективности IVF несколько ниже у пациенток с эндометриозом, чем в случае других заболеваний.<sup>9</sup> Однако в нескольких исследованиях показано, что женщины с хроническим или продвинутым эндометриозом извлекают выгоду при долгосрочном лечении аГнРГ перед циклом IVF. Sallam и соавт.<sup>10</sup> представили обзор результатов трех РКИ с участием 165 женщин, у которых использовалась процедура IVF для лечения бесплодия, связанного с эндометриозом. Клинический уровень наступления беременности на одну женщину был значительно выше среди тех, кто получал аГнРГ для подавления функции яичников в течение 3 - 6 месяцев перед проведением IVF по сравнению с женщинами контрольной группы (OR = 4.28,95 % ДИ 2.0 - 9.15). Кроме того, в одном из этих исследований было сообщено о величине коэффициента живорождения, который также продемонстрировал значимую выгоду от проведения предварительного лечения аГнРГ.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

По-видимому, медикаментозное лечение бесплодия в форме гормонального подавления функции яичников не эффективно для улучшения уровня фертильности у пациенток с эндометриозом и не должно быть им предложено. С другой стороны, использование аГнРГ в течение 3 - 6 месяцев перед процедурой IVF может улучшить уровни наступления беременности и показатели живорождения у пациенток с эндометриозом.

#### **Врачу на заметку**

- Три месяца подавления функции яичников с помощью аГнРГ в комбинации с возвратной ГТ перед проведением процедуры IVF у женщин с тазовой болью и бесплодием, связанным с эндометриозом, значительно улучшает качество жизни и уменьшает дискомфорт во время стимуляции яичников и выделения яйцеклетки.
- Женщины со связанным с эндометриозом бесплодием старше 35 лет должны быть отнесены к тем пациенткам, которым показано проведение IVF.

#### **Итоговое Утверждение**

1. Если пациентка с диагностированным эндометриозом должна подвергнуться IVF, назначение аГнРГ в комбинации с возвратной ГТ в течение 3 - 6 месяцев перед ее проведением улучшает уровень наступления беременности. (I)

## **Рекомендация**

1. Медикаментозное лечение бесплодия, связанного с эндометриозом в форме гормонального подавления, неэффективно и не должно предлагаться пациентке. (I-E)

## **ССЫЛКИ**

1. Littman E, Giudice L, Lathi R, Berker B, Milki A, Nezhat C. Role of laparoscopic treatment of endometriosis in patients with failed in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2005;84:1574-8.
2. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med* 2009;360:268-79.
3. D'Hooghe T, Debrock S, Hill JA, Mauleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med* 2003;21:243-54.
4. Jansen RP. Minimal endometriosis and reduced fecundability: prospective evidence from an artificial insemination by donor program. *Fertil Steril* 1986;46(1):141-3.
5. Marcoux S, Maheux R, Berube S; Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *N Engl J Med* 1997;337:217-22.
6. Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *Federation CECOS. N Engl J Med* 1982;307:404-6.
7. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jul 18;(3):CD000155.
8. Tummou IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:8-12.
9. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77:1148-55.
10. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25;(1):CD004635.

## **Глава 7**

### **Эндометриоз у подростков**

Эндометриоз является общепризнанной причиной боли и бесплодия у женщин репродуктивного возраста. Однако, становится все более и более очевидным, что признаки эндометриоза могут начаться еще в подростковом периоде. Проявления эндометриоза в этой возрастной группе пациенток могут отличаться от таковых взрослых женщин. Для клиницистов, обследующих юных женщин с тазовой болью и дисменореей важно рассматривать возможность эндометриоза при проведении дифференциального диагноза, что поможет избежать задержки с постановкой правильного диагноза и с назначением своевременного лечения.

По данным Ассоциации Эндометриоза у 38 % женщин с эндометриозом симптомы заболевания появляются до возраста 15 лет и в таких случаях среднее число врачебных консультаций составляет 4.2 прежде, чем ставится правильный диагноз – показатель, превышающий таковой в любой другой возрастной группе женщин.<sup>1</sup> Ранняя постановка диагноза и получение направления к соответствующему специалисту помогут молодым женщинам приобрести необходимые знания о своем заболевании и его проявлениях, а также адекватную терапию.

## **ПРОЯВЛЕНИЯ**

Задержка с постановкой диагноза эндометриоза у подростков может частично объяснена тем, что на начальных этапах появления боли ее связывают с первичной дисменореей и, следовательно, относят к "нормальным" для подросткового периода симптомам. Когда тазовая боль вмешивается в ежедневную активность (такие как учеба и работа), это требует внимания врача и назначения терапии. В десяти процентах случаев дисменорея у подростков является вторичной и связана с другими нарушениями.<sup>2</sup>

Вторичная дисменорея должна быть заподозрена у пациенток, не отвечающих на препараты первой линии (НПВС и КОК), обычно применяемые для лечения первичной дисменореи.<sup>3</sup> Эндометриоз - самая частая причина вторичной дисменореи у подростков.<sup>2</sup> Поскольку первичная дисменорея возникает с момента установления овуляторных

циклов (в среднем и позднем подростковом периоде), начало дисменореи вскоре после менархе (в течение первых 6 месяцев) должно поднять вопрос о возможности вторичной причине, в частности, связанной с затруднением оттока менструальной крови вследствие аномалий развития мюллеровых протоков. Сосуществование эндометриоза и затрудненного оттока менструальной крови, как полагают, должно частично способствовать ретроградной менструации. Врожденные аномалии репродуктивного тракта были найдены у 11 % подростков с эндометриозом,<sup>4,5</sup> и эндометриоз выявлялся у 76 % пациенток с аномалиями развития мюллеровых протоков и нарушением оттока менструальной крови.<sup>6</sup> Хирургическое вмешательство в таких случаях должно быть направлено только на удаление препятствий и облегчение оттока менструальной крови, что может способствовать разрешению всех симптомов эндометриоза.<sup>7,8</sup>

У подростков с эндометриозом анамнез развития боли может быть различным. Хотя 9.4 % пациенток предъявляют жалобы только на циклическую боль, у более чем 90 % из них отмечаются ациклические боли с дисменореей или без таковой.<sup>3</sup> В отличие от взрослых женщин снижение фертильности и диспареуния, как правило, не относятся к важным проявлениям эндометриоза у подростков.

### **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ**

Трудно определить общий показатель распространенности эндометриоза у подростков. Среди девушек и молодых женщин (моложе 19 - 21 года), страдающих дисменореей и хронической тазовой болью, не поддающимися лечению НПВС и КОК, эндометриоз был диагностирован при проведении лапароскопии от 35.5 % и до 70 %- 73 % случаев.<sup>3,9,10</sup>

Сходные с эндометриозом поражения (сосудистая пролиферация, отложения гемосидерина, наличие стромы, но не эндометриальных желез) были выявлены у девочек до возраста менархе с половым развитием молочных желез до I - III степени и без каких либо аномалий развития мюллеровых протоков.<sup>11</sup> Лечение выявленных поражений способствовало уменьшению тазовой боли. Следовательно, начало телархе можно считать той вехой, когда возможность наличия эндометриоза необходимо рассматривать при проведении дифференциально диагноза тазовой боли.

### **ДИАГНОСТИКА**

Подход к диагностированию эндометриоза у подростков должен включать тщательный сбор анамнеза, соответствующий возрасту физический осмотр и диагностическую визуализацию. Поскольку у подростков, возможно, ограничен опыт, связанный с поиском решения гинекологических проблем, поэтому установление контакта с ними очень важно. Инструмент для скрининга состояния здоровья, такой как определение показателя HEADSS (**H**ome/housing, **E**ducation/employment, **A**ctivities, **D**rugs, **S**exual activity/sexuality, and **S**uicide/depression)<sup>12</sup> может помочь врачу в этом вопросе. HEADSS – специальная структура для изучения анамнеза, когда опрос начинается с тех вопросов, которые более комфортны для обсуждения и заканчивается более «чувствительными» вопросами: **Дом/жилье**, **Образование/занятость**, **Активность**, **Лекарства**, **Сексуальная активность/сексуальность** и **Самоубийство/депрессия**. В ходе визита к врачу безусловное соблюдение конфиденциальности должны быть гарантированы подростку и ее семье в самом начале беседы.

Проведение обследования органов малого таза очень ценно и может помочь исключить наличие образований и аномалий полового тракта, препятствующих оттоку менструальной крови. Определенная гибкость должна быть применена при выборе метода обследования. Принимая во внимание, что пациентки с полностью затрудненным оттоком менструальной крови (например, с атрезией гимена или поперечной влагалищной перегородкой) могут демонстрировать циклическую боль, у них также будут первичная аменорея и часто определяется образование в малом тазу. Осмотр наружных гениталий, с разделением малых половых губ может помочь выявить нарушение оттока менструальной

крови вследствие аномалий нижней части полового тракта. Представляется важным исключение асимметричных аномалий полового тракта, таких как внутривлагалищная перегородка и функционально не сообщающиеся маточные рога в случае двурогой матки, которые могут вызвать тяжелую циклическую боль. При возможности следует провести зондирование влагалища с помощью cotton-tipped зонда для определения его длины, если бимануальное исследование и исследование в зеркалах не возможны. Ректо-абдоминальное исследование позволяет выявить наличие образования в малом тазу. Для сексуально активных девушек более старшего возраста физическое обследование важно также с целью исключения других причин боли, таких как воспалительное заболевание органов малого таза, кисты яичников и осложнения беременности.

В этой возрастной группе результаты физического осмотра часто бывают нормальными даже при наличии эндометриоза. Наличие узелков в области маточно-крестцовых связок, образований в придатках матки и фиксированная в ретрофлексии матка крайне редко встречаются у подростков с эндометриозом,<sup>11,13</sup> поскольку заболевание в преобладающем проценте случаев находится на стадии I или II по классификации ASRM.<sup>3,14</sup> Глубокие инфильтративные формы эндометриоза, хотя не характерны для подростков, но все же могут изредка встречаться. Ректовагинальные, утеровезикальные, с прорастанием всей толщи кишечника и мочеочника формы эндометриоза также были диагностированы в этой возрастной группе, хотя средний возраст в таких случаях составлял 19 лет.<sup>10</sup>

Визуализация органов малого таза - дополнение для постановки диагноза у подростков. Если молодая пациентка отказывается от физического осмотра или его, по каким то причинам, нельзя провести, тазовая ультрасонография может помочь с получением дополнительной информации для постановки диагноза и лечения. Визуализация органов малого таза с использованием ультрасонографии и МРТ является особенно значимой, если существует подозрение на аномалию развития мюллеровых протоков.

## ЛЕЧЕНИЕ

Эмпирическое использование НПВС и КОК является подходящим методом лечения для большинства подростков с дисменореей.<sup>15</sup> Однако, пациентки, которые не отвечают на эти лекарственные средства, требуют раннего направления для проведения дальнейшего обследования, которое может включать проведение лапароскопии с диагностической и лечебной целью. Алгоритмы лечения эндометриоза во взрослой популяции, выработанные на основе, прежде всего, результатов исследований, а также мнения эксперта, можно экстраполировать и на подростков. Существует очень ограниченная информация относительно ответа на медикаментозное или хирургическое лечение в этой возрастной группе.

Хотя все медикаментозные и хирургические методы лечения эндометриоза могут быть использованы у подростков, врач должен учитывать возраст пациентки и профили возможных побочных эффектов различных препаратов; в частности, потенциальную потерю костной массы при применении аГнРГ и депо-прогестиннов.

Пошаговый подход применим для медикаментозного лечения и должен начинаться с терапии КОК в пролонгированном или непрерывном режиме. Эмпирическая терапия аГнРГ с возвратной ГТ возможна только у девушек старше 18 лет вследствие потенциального неблагоприятного влияния этой терапии на МПК.<sup>16,17</sup> При подтверждении диагноза эндометриоза во время хирургического вмешательства, КОК в непрерывном режиме или аГнРГ в комбинации с возвратной ГТ могут быть применены у девушек 16 лет с тяжелыми тазовыми болями, однако вторые не рекомендуются у пациенток моложе 16 лет.<sup>16</sup> При проведении терапии аГнРГ в комбинации с ГТ пациенткам должны быть даны рекомендации о поддержании здоровья костной ткани, такие как дополнительное потребление кальция и витамина D, и проводиться тщательный контроль за МПК. Есть анекдотический опыт использования ЛНГ-ВМС в этой возрастной группе.<sup>18</sup>



Выбор времени проведения хирургического лечения у подростков спорен. Лапароскопия, если она показана, должна выполняться опытными хирургами, которые должны знать о том, что у юных пациенток чаще выявляются атипичные эндометриозидные поражения в виде светлых пузырьков и очагов красного цвета и меньшее количество классических повреждений цвета "порохового ожога" <sup>5,9,13</sup> и должны включать их иссечение или аблацию для купирования боли.

Лапароскопия может подтвердить диагноз эндометриоза перед началом терапии агНРГ у подростков с тяжелой генерализованной тазовой болью, несмотря на начальную медикаментозную терапию. Литературные данные, касающиеся результатов хирургической резекции эндометриозидных поражений у подростков ограничены и включают небольшое число пациенток. <sup>5</sup> В исследовании, включавшем 11 случаев хирургического лечения пациенток в возрасте моложе 21 года с умеренной и тяжелой формой эндометриоза, в последующем было назначено медикаментозное лечение (ЛНГ-ВМС, пролонгированный режим КОК или ДМПА), у 8 из них боли полностью купировались или значительно уменьшились. <sup>10</sup> В других работах продемонстрировано 84%-ое снижение проявлений. <sup>5</sup>

#### **Врачу на заметку**

Подход к обследованию органов малого таза у подростков должен быть гибким. Ректо-абдоминальное исследование и тестирование длины влагалища с помощью cotton-tipped зонда могут использоваться у подростков, не живущих половой жизнью, чтобы исследовать причины вторичной дисменореи.

Как и у взрослых женщин с хронической тазовой болью, у подростков следует использовать многие методы лечения (многомодальная терапия) и биопсихосоциальную модель ведения. Методы поведенческой терапии, такие как биологическая обратная связь, релаксация, гипноз, когнитивная терапия, а также дополнительные методы лечения (например, иглоукалывание) могут использоваться в рамках междисциплинарного подхода к ведению пациенток этой возрастной группы. <sup>19,20</sup>

#### **Итоговые Утверждения**

1. Эндометриоз - самая частая причина вторичной дисменореи у подростков. (II-2)
2. У подростков с эндометриозом с большей вероятностью, чем у взрослых женщин, отмечается ациклическая боль. (III)
3. При физическом осмотре подростков с эндометриозом редко выявляются какие либо отклонения, поскольку у большинства из них заболевание находится на ранней стадии. (II-2)

#### **Рекомендации**

1. Эндометриоз у подростков часто характеризуется начальной стадией и атипичными проявлениями. При проведении лапароскопии выявляются атипичные эндометриозидные поражения в виде светлых пузырьков и очагов красного цвета. (II-2B)
2. Все доступные методы лечения эндометриоза приемлемы и для подростков, но следует учитывать возраст пациентки и профили побочных эффектов лекарственных средств. (III-A)

#### **ССЫЛКИ**

1. Ballweg ML. Big picture of endometriosis helps provide guidance on approach to teens: comparative historical data show endo starting younger, is more severe. J Pediatr Adolesc Gynecol 2003;16(3 Suppl):S21-6.
2. Harel Z. A contemporary approach to dysmenorrhea in adolescents. Pediatr Drugs 2002;4:797-805.
3. Laufer MR, Goietin L, Bush M, Cramer DW, Emans SJ. Prevalence of endometriosis in adolescent girls with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. J Pediatr Adolesc Gynecol 1997;10:199-202.
4. Goldstein DP, De Cholnoky C, Emans SJ. Adolescent endometriosis. J Adolesc Health Care 1980;1:37-41.
5. Davis GD, Thillet E, Lindemann J. Clinical characteristics of adolescent endometriosis. J Adolesc Health 1993;14:362-8.
6. Olive D, Henderson D. Endometriosis and Mullerian anomalies. Obstet Gynecol 1987;69:412-5.

7. Sanfilippo J, Wakim N, Schikler K, Yussman M. Endometriosis in association with uterine anomaly. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:39-43.
8. Candiani GB, Fedele L, Candiani M. Double uterus, blind hemivagina, and ipsilateral renal agenesis: 36 cases and long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1997;90:26-32.
9. Reese KA, Reddy S, Rock JA. Endometriosis in an adolescent population: the Emory experience. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1996;9:125-8.
10. Stavroulis AI, Saridogan E, Creighton SM, Cutner AS. Laparoscopic treatment of endometriosis in teenagers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;248-50.
11. Marsh EE, Laufer MR. Endometriosis in premenarcheal girls who do not have an associated obstructed anomaly. *Fertil Steril* 2005;83:758-60.
12. Gover S. Pelvic pain in the female adolescent. *Aust Fam Physician* 2006;35:850-3.
13. Vercellini P, Fedele L, Arcaini L, Bianchi S, Rognoni M, Candiani G. Laparoscopy in the diagnosis of chronic pelvic pain in adolescent women. *J Reprod Med* 1989;34:827-30.
14. Emmert C, Romann D, Riedel HH. Endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescent girls. *Arch Gynecol Obstet* 1998;261:89-93.
15. Davis AR, Westhoff C, O'Connell K, Gallagher N. Oral contraceptives for dysmenorrhea in adolescent girls. *Obstet Gynecol* 2005;106:97-104.
16. Templeman C. Adolescent endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009;36:177-86.
17. DiVasta AD, Laufer MR, Gordon C. Bone density in adolescent treated with a GnRH agonist and add-back therapy for endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007;20:293-7.
18. Al-Jefout M, Palmer J, Fraser IS. Simultaneous use of a levonorgestrel intrauterine system and an etonogestrel subdermal implant for debilitating adolescent endometriosis. *AustNZJ Obstet Gynaecol* 2007;47:247-9.
19. Greco D. Management of adolescent chronic pelvic pain from endometriosis: a pain center perspective. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003;16(3 Suppl):S17-9.
20. Wayne PM, Kerr CE, Schnyer RN, Legedza ATR, Savetsky-German J, Shields MH, et al. Japanese-style acupuncture for endometriosis-related pelvic pain in adolescents and young women: results of a randomized sham-controlled trial. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008;21:247-5.

## ГЛАВА 8

### Эндометриоз и рак

Хотя эндометриоз является доброкачественным заболеванием, он имеет много особенностей, сходных со злокачественными новообразованиями, таких как инвазивный и неуправляемый рост и тенденция к метастазированию и рецидивам. Эпидемиологические и лабораторные данные свидетельствуют о взаимосвязи эндометриоза с эпителиальным раком яичников.

В 1925 г. Sampson<sup>1</sup> был первым, кто описал критерии потенциальной малигнизации эндометриоза:

1. должно быть продемонстрировано наличие эндометриоза и злокачественного новообразования в пределах того же самого яичника,
2. карцинома должна развиваться из эндометриоидного очага, а не явиться результатом инвазии из другого источника,
3. биоптат должен включать гистологические особенности эндометриоза, в том числе строму и железы.

Демонстрация морфологической взаимосвязи между доброкачественным и злокачественным эпителием в пределах очага эндометриоза была добавлена в качестве четвертого критерия Scott в 1953 г.<sup>2</sup> С тех пор накопилось большое количество свидетельств в поддержку взаимосвязи эндометриоза и рака

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Было опубликовано много крупных эпидемиологических исследований в поддержку взаимосвязи между эндометриозом и эпителиальным раком яичников, в особенности светлоклеточным раком и эндометриоидным раком.<sup>3</sup> В своем ретроспективном когортном исследовании Brinton и соавт.<sup>4</sup> рассмотрели случаи более чем 20 000 женщин с диагнозом эндометриоз. Они выявили увеличение риска рака в целом, и особенно увеличение риска рака яичников, при этом показатель стандартизированного отношения частоты

(standardized incidence ratio (SIR), представляющий соотношение выявленного числа случаев раковых образований к ожидаемому числу, составил 1.2 (95%-ый ДИ 1.1-1.3) и 1.9 (95%-ый ДИ 1.3- 2.8), соответственно. Несколько других опубликованных отчетов также свидетельствуют в поддержку этой взаимосвязи,<sup>5-8</sup> включая исследование Kobayashi и соавт.<sup>9</sup> с участием 6398 женщин с эндометриозами, которые в одной трети случаев были диагностированы во время хирургического вмешательства, или при ультразвуковом исследовании. После 17 лет наблюдения было выявлено 46 случаев рака яичников (SIR = 8.95; 95%-ый ДИ 4.12 - 15.3).<sup>9,9</sup> Анализ объединенных данных 8 исследований типа "случай-контроль", в ходе которых проводился опрос женщин с бесплодием, показал, что при наличии эндометриоза женщины с большей вероятностью заболеют раком яичников (относительный риск (ОР) = 1.73; 95%-ый ДИ 1.10-2.71).<sup>10</sup>

Несмотря на эти результаты, не во всех исследованиях обнаружено увеличение риска рака яичников у пациенток с эндометриозом. Olsen и соавт.<sup>11</sup> изучали когорту из 1392 женщин в постменопаузе, которые при опросе сообщили о диагностированном у них эндометриозе среди более, чем 37 000 женщин в постменопаузе и наблюдали за ними, в среднем, в течение 13 лет. Авторы не выявили существенного увеличения риска рака в целом, включая рак яичников. Поскольку о наличии эндометриоза пациентки сообщали сами, наличие заболевания не было подтверждено с медицинской точки зрения, и только 3 случая рака яичников было диагностировано, все это вызывает вопросы, связанные с возможными искажениями и низкой мощностью полученных результатов.

Исследовалось также соотношение распространенности заболевания. Van Gorp и соавт.<sup>12</sup> рассмотрели результаты 29 исследований (n = 857) и сообщили, что распространенность эндометриоза у женщин с эпителиальным раком была следующей: 1.4 % для муцинозных, 4.5 % для серозных, 19.0 % для эндометриоидных и 35.9 % для светлоклеточных форм рака. В другом исследовании 22 пациенток с эндометриоидным раком яичников Valenzuela и соавт.<sup>13</sup> подтвердили малигнизацию эндометриоза у 3 пациенток, что соответствует показателю распространенности - 14 %.

Van Gorp и соавт.<sup>12</sup> также вычисляли распространенность рака яичников среди женщин с эндометриозом, основанную на обзоре результатов 8 исследований (n = 3401). Используя критерии Sampson<sup>1</sup> и Scott,<sup>2</sup> они выявили, что распространенность малигнизации составляла 0.9 % среди всех эндометриоидных поражений. После того, как определение связанной с эндометриозом карциномы яичников было расширено до выявления эндометриоза и рака яичников в одном яичнике, распространенность рака яичников среди женщин с эндометриозом увеличилась до 2.5 %. Когда определение связанной с эндометриозом карциномы яичников было еще более расширено и включало рак яичников, развившийся у женщин с любой формой тазового эндометриоза, тогда распространенность рака яичников у пациенток с эндометриозом увеличилась до 4.5 %.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Хотя эпидемиологические данные, свидетельствующие о взаимосвязи эндометриоза и карциномы яичников, могут казаться достаточно убедительными; однако, точный механизм малигнизации остается неясным. Somigliana и соавт.<sup>14</sup> в обзоре данных, касающихся взаимосвязи между эндометриозом и раком яичников, выдвигают два возможных объяснения: (1) клетки эндометриоза могут преобразовываться в злокачественные; (2) сосуществование эндометриоза и рака яичников может произойти из-за общих факторов риска и патогенетических механизмов, лежащих в основе развития обоих заболеваний. Согласно первому сценарию, очаг эндометриоз представляет собой поражение, предшествующее развитию рака яичников. Эта теория подтверждается гистологическими данными, свидетельствующими о возможности злокачественного преобразования эндометриоза в светлоклеточную или эндометриоидную карциному.<sup>15</sup> При исследовании патологической и иммуногистохимической пролиферации эндометриоидных клеток Ogawa и соавт.<sup>16</sup> показали, что атипичный эндометриоз может

быть поражением, предшествующим развитию светлоклеточной или эндометриоидной карциномы. Исследования, выполненные на молекулярно-генетическом уровне, также свидетельствуют о том, что эндометриоидные поражения могут предшествовать карциноме; однако, дальнейшие исследования необходимы для определения точного механизма этих превращений.<sup>17,18</sup> Согласно второму сценарию, эндометриоз и рак яичников представляют собой два отдельных и объединенных только косвенно биологических процесса, вследствие наличия общих факторов риска. К общим факторам риска этих заболеваний относят отсутствие родов, раннее менархе и позднюю менопаузу.<sup>3</sup> Сосуществование этих двух заболеваний может также быть следствием других общих механизмов, таких как генетическая предрасположенность, иммунные нарушения и экологические факторы.<sup>14</sup>

Хотя взаимосвязь между эндометриозом и раком яичников, по-видимому, существует, но это не доказывает ее причинного характера. Viganò и соавт.<sup>19</sup> считают, что хотя слабая причинная взаимосвязь между эндометриозом и определенными гистотипами рака яичников, по-видимому, существует, но эти взаимоотношения могут также объясняться тем, что эктопический эндометрий может подвергаться малигнизации наравне с нормальным эндометрием.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

Все образования в области придатков матки, найденные во время гинекологического осмотра и/или при использовании визуализационных методик, должны быть тщательно исследованы в отношении возможности их злокачественного характера. При подозрении на эндометриому яичников нужно следовать руководящим принципам для ведения женщин с опухолями яичников, включая ультразвуковую оценку и определение уровня СА-125, хотя важно иметь в виду, что эндометриоз может способствовать увеличению уровня этого онкомаркера.<sup>20,21</sup> У пациенток с образованием яичника, похожим на эндометриому, без выявления других индикаторов злокачественного процесса можно рассмотреть возможность последующего наблюдения, если нет показаний для экстренного хирургического лечения на данный момент. При проведении хирургического лечения эндометриомы, должен быть исключен сопутствующий злокачественный процесс при гистологическом исследовании удаленной ткани.

Ведение пациенток с эндометриозом брюшины описано в разделах о лечении пациенток с болью и бесплодием. Хотя риск сопутствующей малигнизации низок, представляется благоразумным провести биопсию поражений брюшины во время хирургического лечения, что поможет подтвердить диагноз и исключить атипичный или злокачественный процесс.

## **Итоговые Утверждения**

1. Распространенность рака яичников у пациенток с эндометриозом составляет менее 1 %. (II- 2)
2. Иссечение очагов или биопсия подозрительных эндометриоидных поражений помогают подтвердить диагноз и исключить малигнизацию. (II - 2)

## **Рекомендации**

1. Биопсия эндометриоидных очагов, как можно полагать, позволяет подтвердить диагноз и исключить возможную малигнизацию. (II -2A)
2. При подозрении на эндометриому яичников лечение следует проводить согласно Руководящим принципам SOGC «Начальная Оценка и Направление Ведения Образований в малом тазу/в Яичниках» («Initial Evaluation and Referral Guidelines for Management of Pelvic/Ovarian Masse»). (III-A)

## ССЫЛКИ

1. Sampson JA. Endometrial carcinoma of the ovary arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg* 1925;10:1-72.
2. Scott RB. Malignant changes in endometriosis. *Obstet Gynecol* 1953;2:283-9.
3. Nezhat F, Datta MS, Hanson V, Pejovic T, Nezhat C, Nezhat C. The relationship of endometriosis and ovarian malignancy: a review. *Fertil Steril* 2008;90:1559-70.
4. 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.
5. Brinton LA, Sakoda LC, Sherman ME, Frederiksen K, Kjaer SK, Graubard BI, et al. Relationship of benign gynecologic diseases to subsequent risk of ovarian and uterine tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2929-35.
6. Melin A, Sparen P, Persson I, Bergqvist A. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod* 2006;21:1237-42.
7. Oral E, Ilvan S, Tustas E, Korbeyli B, Bese T, Demirkiran F, et al. Prevalence of endometriosis in malignant epithelial ovary tumours. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;109:97-101.
8. Borgfeldt C, Andolf E. Cancer risk after hospital discharge diagnosis of benign ovarian cysts and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:395-400.
9. Kobayashi H, Sumimoto K, Moniwa N, Imai M, Takakura K, Kuromaki T, et al. Risk of developing ovarian cancer among women with ovarian endometrioma: a cohort study in Shizuoka, Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:37-43.
10. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002;155:217-24.
11. Olson JE, Cerhan JR, Janney CA, Anderson KE, Vachon CM, Sellers TA. Postmenopausal cancer risk after self-reported endometriosis diagnosis in the Iowa women's health study. *Cancer* 2002;94:1612-8.
12. Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I, Moerman P. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:349-71.
13. Valenzuela P, Ramos P, Redondo S, Cabrera Y, Alvarez I, Ruiz A. Endometrioid adenocarcinoma of the ovary and endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 134:83-6.
14. Somigliana E, Vigano P, Parazzini F, Stoppelli S, Giambattista E, Vercellini P. Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecol Oncol* 2006;101:331-41.
15. Feeley KM, Wells M. Precursor lesions of ovarian epithelial malignancy. *Histopathology* 2001;38:87-95.
16. Ogawa S, Kaku T, Amada S, Kobayashi H, Hirakawa T, Ariyoshi K, et al. Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinico-pathological and immunohistochemical study. *Gynecol Oncol* 2000;77:298-304.
17. Prowse AH, Manek S, Varma R, Liu J, Godwin AK, Maher ER, et al. Molecular genetic evidence that endometriosis is a precursor of ovarian cancer. *Int J Cancer* 2006; 119:556—62.
18. Otsuka J, Okuda T, Sekizawa A, Amemiya S, Saito H, Okai T, et al. K-ras mutation may promote carcinogenesis of endometriosis leading to ovarian clear cell carcinoma. *Med Electron Microsc* 2004;37:188-92.
19. Vigano P, Somigliana E, Parazzini F, Vercellini P. Bias versus causality: interpreting recent evidence of association between endometriosis and ovarian cancer. *Fertil Steril* 2007;88:588-93.
20. Varma R, Rollason T, Gupta JK, Maher ER. Endometriosis and the neoplastic process. *Reproduction* 2004;127:293-304.
21. Le T, Giede C; SOGC/GOC/SCC Policy and Practice Guidelines Committee. Initial evaluation and referral guidelines for management of pelvic/ovarian masses. SOGC Joint Clinical Practice Guideline, No. 230, July 2009. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:668-73.