

Глобальный Консенсус по современному ведению эндометриоза

Consensus on current management of endometriosis

Neil P. Johnson, Lone Hummelshoj for the World Endometriosis Society Montpellier Consortium

Hum. Reprod. Advance Access published March 25, 2013

Главный вопрос исследования: Существует ли глобальный консенсус по ведению эндометриоза, в котором рассматривались бы представления женщин, страдающих этим заболеванием?

Итоговый ответ: Появилась возможность разработать международное заявление по вопросам современного ведения эндометриоза на основе консенсуса представителей национальных и международных, медицинских и немедицинских сообществ, интересующихся этими проблемами.

Что было уже известно: Ведение эндометриоза во всем мире базировалось частично на методах, основанных на фактических данных, и частично на необоснованных методах лечения и подходах к ведению этого заболевания. Ранее национальными и международными организациями были разработаны несколько руководящих принципов, однако остаются противоречия и неуверенность в их правильности, не в последнюю очередь обусловленные недостатком убедительных доказательств.

Дизайн исследования, его размеры и продолжительность: Было организовано совещание с целью разработки вышеуказанного консенсуса, однако процесс выработки документа включал также встречи до и после этого совещания.

Участники/материалы, методы: Совещание по подготовке консенсуса состоялось 8 сентября 2011 г. в рамках 11-го Всемирного Конгресса по эндометриозу (Монпелье, Франция). Напряженная предварительная работа, а также консультации после Всемирного Конгресса с участием 56 представителей 34 национальных и международных, медицинских и немедицинских организаций, проводимые на междисциплинарной основе, привели к разработке этого консенсусного заявления.

Главные результаты: Было представлено в общей сложности 69 положений консенсуса. Единодушное согласие отмечено при разработке семи положений; однако, ни одно из них не было принято без возражений в отношении силы доказательств или непосредственно самого положения. Только по двум положениям не удалось достигнуть согласия большинства участников обсуждения. Положения касались глобальных вопросов, роли занимающихся проблемами эндометриоза организаций, групп поддержки, специализированных центров, воздействия эндометриоза на жизненный путь женщины в целом и полного спектра вариантов лечения боли, бесплодия и других, связанных с эндометриозом признаков.

Ограничения, причины принятия консенсуса с осторожностью: Процесс по выработке данного консенсуса отличался от такого, обычно характеризующего разработку руководящих принципов. Возможно, другая группа международных экспертов в отличие от тех, что участвовал в этом обсуждении, разработала бы чуть отличающиеся консенсусные положения.

Более широкое применение полученных результатов: В первый раз был собран глобальный консорциум, представленный 34 главными организациями занимающимися проблемами эндометриоза на пяти континентах,, чтобы на систематической основе

оценить наилучшие из имеющихся на данный момент времени доказательств по ведению эндометриоза и попытаться достигнуть согласия по главным вопросам. В дополнение к 18 международным медицинским организациям в процесс подготовки этого документа были вовлечены представители 16 национальных организаций эндометриоза, включая общественные группы поддержки, поэтому женщины, страдающие эндометриозом, получили возможность внести свой вклад.

Финансирование исследования/конфликт интересов: Международное общество по эндометриозу (WES) было уполномочено организовать совещание экспертов по выработке консенсуса. Экономическая поддержка участникам для посещения совещания была оказана организациями, которые они представляли. Не было никакого другого финансирования процесса выработки консенсуса. В документе представлена полная информация обо всех участниках.

Введение

Эндометриоз – это воспалительное заболевание, характеризующееся наличием поражений, включающих сходную с эндометрием ткань за пределами матки, и связанное с тазовой болью и бесплодием (Giudice, 2010). Во всем мире эндометриозом страдают \approx 176 млн. женщин репродуктивного возраста (Adamson et al., 2010). Наиболее известными теориями возникновения эндометриоза являются следующие: проникновение ткани эндометрия в область малого таза ретроградным путем во время менструации, распространение ее по лимфатическим путям и целомическая метаплазия у предрасположенных женщин вследствие имеющихся у них иммунологических или генетических нарушений. Наличие единственной первопричины заболевания является сомнительным, вероятно, в его основе лежат многие факторы, включая наследственные с возможными эпигенетическими влияниями, и проявляющиеся под воздействием факторов окружающей среды. Эндометриоз имеет элементы хронического болевого синдрома, характеризующегося повышением чувствительности центральных механизмов регуляции боли (и некоторые признаки неврологического расстройства) (Stratton and Berkley, 2011). Для него характерны также пролиферативные эстроген-зависимые нарушения наряду с резистентностью к прогестерону, что подтверждается все новыми доказательствами (Pabona et al., 2012). Оно имеет общие черты с другими заболеваниями, характеризующимися болями в области живота и малого таза и бесплодием. Некоторые женщины с симптомами тазовой боли, у которых не поставлен диагноз эндометриоза или они находятся в преддверии его диагностирования, могут извлечь выгоду из сходного лечения.

Для женщин с эндометриозом, как правило, характерны разнообразные проявления боли в области живота и малого таза, включая дисменорею, тяжелое менструальное кровотечение, не связанную с менструацией тазовую боль, овуляторную боль, дисхезию и дизурию, а так же хроническая усталость (Kennedy., 2005; Nnoaham et al., 2011). Эндометриоидные поражения, особенно с глубоким проникновением в подлежащие ткани, пронизаны нервными волокнами. Наличие эндометриоидных поражений сопровождается денервацией или ре-иннервацией, что может привести к изменениям в центральной нервной системе (центральная сенситизация) и к развитию хронического болевого синдрома (Stratton, Berkley, 2011). Эндометриоз также связан с бесплодием, при этом отмечается выраженная корреляция между тяжестью заболевания и негативным воздействием на фертильность, вероятно, вследствие нарушения функции фаллопиевых труб и яичников, наличия эндометриоидных кист яичников, субклинического пельвиоперитонита, возможного уменьшения качества ооцитов, снижения рецептивности эндометрия и связанного с этим нарушения механизмов имплантации плодного яйца (Lessey, 2011). И эндометриоз и аденомиоз (появление поражений в интрамуральном

мышечном слое матки), уменьшают шансы на успех вспомогательных репродуктивных технологий (BPT) (Barnhart et al., 2002; Maubon et al., 2010).

Эндометриоз существенно повышает такой показатель, как бремя заболевания, снижая экономическую продуктивность и личную продуктивность женщин (Simoens et al., 2007; Nnoaham et al., 2011; Simoens et al., 2012).

Несмотря на то, что оценка симптомов и результаты обследования позволяют предположить наличие эндометриоза (Nnoaham et al., 2011, 2012), золотым стандартом для подтверждения диагноза остается лапароскопическая визуализация поражений с гистологическим подтверждением (Kennedy et al., 2005). В отсутствие гистологического подтверждения диагноза, уровень ложно-положительных результатов при одной только лапароскопической визуализации может составлять 50%, особенно у женщин с минимальной или легкой стадией эндометриоза (Wykes et al., 2004). Лапароскопия также позволяет классифицировать стадию заболевания согласно пересмотренным критериям Американского Общества по Репродуктивной Медицине (r-ASRM, 1997), эта классификационная система наиболее широко используется в настоящее время для объективного определения тяжести заболевания на основе лапароскопических признаков: минимальная (стадия I), легкая (стадия II), умеренная (стадия III) и тяжелая (стадия IV). Общеизвестно, что стадия/степень тяжести заболевания может не коррелировать с имеющимися симптомами, репродуктивными результатами или риском рецидивов (Adamson, 2011). В последнее время много исследований было посвящено выявлению содержащихся в крови биомаркеров эндометриоза, включая СА-125, лептин, ряд хемоаттрактантов, таких как MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) и RANTES (regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted) и ингибирующий миграцию макрофагов фактор (MIF), оказавшихся бесполезными в качестве диагностических предикторов вследствие низкой чувствительности или специфичности этих методов, небольшого размера изучаемой выборки или неадекватного подтверждения точности полученных результатов (May et al., 2010). Недавно интерес исследователей сосредоточился на изучении с помощью иммуногистохимических методов плотности нервных волокон в эндометрии (Al-Jefout et al., 2009; Vokor et al., 2009) и на определении маркеров в моче (структурный белок цитокератин 19, мочевого пептид 1.8 килодальтона (kDa) (May et al., 2010). Эти менее агрессивные диагностические тесты требуют будущего официального признания и надежной оценки их точности.

Международное общество по эндометриозу (World Endometriosis Society (WES) собрало представителей национальных и международных, медицинских и немедицинских сообществ, интересующихся проблемами эндометриоза, в стремлении добиться консенсуса по вопросам ведения этого заболевания с глобальной точки зрения, в процессе разработки которого были представлены также взгляды женщин, страдающих этим заболеванием.

Методы

Относящиеся к рассматриваемым вопросам доказательства оценивались согласно системе GRADE (Guyatt и др., 2008), при этом отдельные положения консенсуса классифицировались как сильные или как слабые. При рассмотрении тех положений, которые были важными, по мнению женщин с эндометриозом или хорошо информированных женщин, в том случае, если они делали выбор отличный от мнения экспертов, положение классифицировалось как слабое (Guyatt et al., 2008). В том случае, если полученных в ходе надежных исследований доказательств было недостаточно, но группа экспертов полагала, что имеющийся опыт и число основанных на отдельных наблюдениях данных достаточно, чтобы сделать важное заявление, они

классифицировали такие положения, как «образцы надлежащей практики» «good practice point» (GPP) и далее в ходе обсуждения определяли их как сильные или слабые. GPP положение определялось как сильное в том случае, если бремя заболевания было значительным, а потенциальное воздействие вмешательства – выраженным при минимальных издержках. Уровень согласия экспертов при обсуждении каждого положения измерялся с помощью консенсусной классификационной системы Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence Group of the Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG) (Kroon et al., 2011). Степень согласия экспертов при обсуждении каждого положения оценивалась следующим образом: α (единодушное решение или близкое к единодушному) в том случае, если более 80 % экспертов были согласны без возражений и менее 5 % участников были не согласны, β (единодушное решение с возражениями), если менее 5 % были не согласны, но менее 80 % согласились без возражений (главные возражения приведены в тексте), γ (большинство), в том случае, если 50-80 % согласились с решением и δ (отсутствие консенсуса), когда менее 50 % экспертов согласились с данным положением с возражениями или без таковых.

Результаты

Положения Консенсуса WES

В Табл. II представлено консенсусные положения, категоризированные как сильные или слабые, а также уровень согласия, которого удалось достичь экспертам при обсуждении каждого положения.

Общие принципы

Предложены доводы в пользу рассмотрения «эндометриоза и тазовой боли» как спектра или континуума болезни, не исключая женщин, у которых нет лапароскопического подтверждения диагноза эндометриоза.

Эндометриоз в условиях низкого ресурса здравоохранения

С глобальной точки зрения было достигнуто общее согласие, что диагностирование и лечение эндометриоза должны быть встроены в оказание первичной помощи женщинам во всем мире. В условиях низкого ресурса здравоохранения, диагностирование заболевания может начаться с двух простых вопросов о наличии тазовой боли и бесплодия (признавая, что отрицательный ответ не исключает эндометриоз). Ведение пациенток с эндометриозом, включая его профилактику, должно быть объединено с другими стратегиями сохранения здоровья женщин и может включать информирование, назначение основанных на прогестинах контрацептивных средств, планирование семьи и грудное вскармливание.

Экспертные центры

Женщины с эндометриозом часто требуют индивидуализированного ведения в течение длительного периода времени, когда приоритеты могут меняться в зависимости от типа и тяжести симптомов, воздействия этих симптомов, репродуктивных целей в настоящем или в будущем и факторов образа жизни. Индивидуализированный подход к ведению пациенток с эндометриозом подразумевает вовлечение достаточно квалифицированных врачей различных специальностей, которые могут дать необходимый совет и назначить адекватное лечение заболевания и связанных с ним симптомов на основе наилучших из имеющихся доказательств, своего обширного опыта при условии прозрачной отчетности об успехе проводимого лечения. В настоящее время пока не представляется возможным,

чтобы ведение всех женщины с эндометриозом осуществлялось в специализированных центрах, однако при наличии более продвинутой стадии заболевания и/или в случае более тяжелых клинических проблем пациентки должны наблюдаться в таких центрах.

Жизненный путь женщин с эндометриозом

Стадия жизни женщины – определяющий фактор при выборе вариантов лечения, особенно учитывая настоящие или будущие репродуктивные планы. Большинство положений консенсуса касаются женщин репродуктивного возраста; однако общепризнано, что эндометриоз может сохраниться и после естественной или хирургической менопаузы, поэтому должно осуществляться соответствующее ведение таких пациенток.

Эндометриоз у подростков

Эндометриоз нужно рассматривать как возможный диагноз у подростков с характерными симптомами, так как большинство женщин с диагностированным эндометриозом отмечают, что впервые признаки заболевания появились у них в подростковом возрасте (Nsoaham и др., 2011). У большинства подростков диагностируется заболевание I или II стадии (Laufer и др., 1997), хотя в этот период может выявляться эндометриоз на любой стадии (Roman, 2010). В настоящее время имеется недостаточно данных, чтобы на основе достаточной доказательной базы разработать рекомендации по ведению подростков, у которых можно подозревать наличие эндометриоза (Dovey и Sanfilippo, 2010; Yeung и др., 2011). Лечение (медикаментозное и хирургическое) в этой возрастной группе может улучшить качество жизни, уменьшить проявления, предотвратить развитие более тяжелой формы заболевания и снизить вероятность нарушения фертильности в будущем, но необходимы дальнейшее исследования для разъяснения этих вопросов. Предпочтительно рассмотрение возможного диагноза эндометриоза с последующим назначением соответствующего лечения (эмпирического медикаментозного или хирургического), но без чрезмерно интервенционного подхода. Существует срочная необходимость в дополнительных исследованиях для разработки руководящих принципов по ведению подростков с установленным симптоматическим эндометриозом или при подозрении на возможный эндометриоз.

Акушерские исходы у женщин с эндометриозом

Появляется все больше доказательств того, что для женщин с эндометриозом характерен более высокий риск акушерских осложнений, включая преждевременные роды, дородовые кровотечения, преэклампсию и родоразрешение путем кесарева сечения (Fernando et al., 2009; Stephansson et al., 2009; Brosens et al., 2012), в дополнение к редким опасным для жизни ситуациям, связанным с внутрибрюшным кровотечением из эндометриозных поражений, требующим срочного хирургического вмешательства (Mutihir и Nyango, 2010). Существует общее согласие, что эндометриоз в анамнезе нужно считать акушерским фактором риска и вести такие беременности соответствующим образом.

Эндометриоз у женщин в менопаузе

Показано, что у 96.9 % женщин с эндометриозом после наступления менопаузы боли исчезают (Fagerbold et al., 2009). Однако исследования эндометриоза в случае естественной или хирургической менопаузы проводились редко ввиду прекращения симптомов. Риск рецидива заболевания после назначения гормональной терапии вероятен и выше у женщин с остаточной болезнью после хирургического лечения, поэтому необходимо динамическое наблюдение за таким и женщинами с целью своевременного выявления признаков заболевания (Moen et al., 2010). Хотя эндометриоз может рецидивировать, нет никаких убедительных доказательств в пользу того, чтобы лишить

женщин заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в случае тяжелых менопаузальных признаков, даже если в анамнезе у них был эндометриоз, но желательно назначать комбинированную гормональную терапию прогестинами/ эстрогенами (Al Kadri et al., 2009; Moen et al., 2010).

Рак яичников

Существует доказанная взаимосвязь между эндометриозом и светло-клеточным, высокодифференцированным серозным раком яичников и эндометриоидным раком яичников (Pearce et al., 2012), но в целом риск рака яичников среди женщин с эндометриозом остается низким и относительный риск (ОР) колеблется в пределах от 1.3 до 1.9 (Sayasneh et al., 2011), что означает в худшем случае увеличение пожизненного риска рака яичников с ≈ 1 случая на 100 женщин до 2 случаев на 100 женщин. Все же до сих пор нет четких доказательств существования причинной связи такой ассоциации. Таким образом, нет никаких доказательств в пользу проведения рутинного скрининга на рак яичников у всех женщин с эндометриозом, но вопрос остается открытым относительно того, существует ли среди них группа более высокого риска, в которой такой скрининг может быть оправдан (например, у женщин с рецидивирующими кистами яичников или при подозрении на не удаленную эндометриому в постменопаузе). Желательно, чтобы в будущих исследованиях была сделана попытка ясно подтвердить или исключить причинную взаимосвязь, а не простую ассоциацию, которая может быть обусловлена только наличием общих факторов риска. Установление генетической предрасположенности в популяции женщин с эндометриозом может помочь в идентификации склонности к развитию определенных типов рака, и таким образом, выявить подгруппу женщин с более высоким риском. Только тогда можно будет разработать четкие клинические руководящие принципы по этому вопросу.

Эмпирическое медикаментозное лечение симптомов эндометриоза

Многие клиницисты поддерживают проведение эмпирического лечения эндометриоза до лапароскопического подтверждения эндометриоза или вообще без такового. Оно позволяет отложить на время хирургическое лечение, кроме того, существует определенный уровень случаев ложно-негативного лапароскопического диагноза, хирургическое лечение является инвазивным и дорогостоящим по сравнению с эмпирическими медикаментозными методами лечения, и несет риск возможных осложнений. Тем не менее, необходимо провести полное обследование, включающее рассмотрение других возможных причин имеющихся симптомов и оценку воздействия болезни на общее состояние женщины до начала эмпирического лечения. Терапия тазовой боли не должна быть отсрочена до получения хирургического подтверждения эндометриоза, даже при том, что большая часть доказательств в РКИ получена у женщин с хирургически подтвержденным эндометриозом. Хотя определение конкретного лечения как первой линии против второй линии терапии достаточно произвольно, эксперты отнесли к первой линии то лечение, которое большинство клиницистов рассматривает при назначении эмпирической терапии, а в качестве второй линии – лечение, которое большинство из них применило бы после лапароскопически установленного диагноза. Легкодоступные варианты такой терапии хорошо переносятся, дешевы и включают нестероидные противовоспалительные средства (НСПВС) (Allen et al., 2009), другие анальгетики (парацетамол и опиоиды, хотя многие клиницисты оставляют последние для терапии второй линии), комбинированные оральные контрацептивы (КОК) (Davis et al., 2007; Harada et al., 2008; Guzick et al., 2011; Vercellini et al., 2011), традиционные прогестины, например, медроксипрогестерона ацетат (Crosignani et al., 2006; Schlaff et al., 2006) и норэтистерона ацетат (Vercellini et al., 2011; Brown et al., 2012) или более новые прогестины, такие как диеногест (Cosson et al., 2002; Harada et al., 2009; Momoeda et al., 2009; Kohler et al., 2010; Strowitzki et al., 2010a, b, 2012; Petraglia et al., 2012) и должны

рассматриваться в качестве терапии первой линии при назначении эмпирического лечения. При определенных обстоятельствах некоторые клиницисты рассматривают назначение терапии второй линии, включающей агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) в комбинации с ЗГТ в качестве возвратной терапии (Brown et al., 2010), внутриматочную терапию левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС) (Abou-Setta et al., 2006) или опиоидные анальгетики как эмпирическую терапию у женщин, не адекватно ответивших на лечение препаратами первой линии перед хирургическим подтверждением диагноза или в период ожидания лапароскопического хирургического лечения (некоторым женщинам, успешно ответившим на эмпирическую терапию второй линии, может не потребоваться хирургическое лечение). Неясно, может ли лечение, проведенное до лапароскопии замаскировать диагноз, уменьшая проявление эндометриoidных имплантов и, следовательно, затруднить хирургическое подтверждение эндометриоза. Важно подчеркнуть также, что лечение НСПВС может сопровождаться серьезными побочными эффектами, включая появление пептических язв, и оказывать неблагоприятное воздействие на овуляцию, а анальгетики, особенно опиаты, при ненадлежащем без медицинского контроля использовании несут риск злоупотребления и/или появления лекарственной зависимости. Все женщины, получающие медикаментозную терапию должны тщательно наблюдаться и регулярно посещать врача.

Хирургическое лечение симптомов эндометриоза

Должное обучение соответствующей лапароскопической хирургической технике рассматривают в качестве жизненно важного фактора, поскольку существуют веские доводы в пользу стандартизации опыта и навыков хирургов, необходимых для проведения сложных лапароскопических операций при эндометриозе. При планировании лапароскопического хирургического лечения решающие требования включают следующие: хирургическое вмешательство должно быть выполнено в соответствующих условиях, гарантирующих предоперационное консультирование; проведение тщательной хирургической экспертизы (чтобы гарантировать, что надлежащая в данных условиях процедура проводится самым опытным хирургом и в наиболее подходящее время); имеются соответствующие технические ресурсы; и осуществляется необходимое наблюдение за пациенткой после операции. Во всех случаях, когда это возможно, лапароскопическая хирургия более предпочтительна по сравнению с лапаротомией. В случаях более тяжелого эндометриоза особенно важно, чтобы хирурги, планирующие ограниченное хирургическое лечение на начальном этапе, обратились бы к более опытным коллегам, часто имеющим дело с эндометриозом, поскольку первое оптимальное хирургическое вмешательство, как показано, приносит наибольшую выгоду (Abbott et al., 2004).

Лапароскопическое хирургическое удаление эндометриоза (путем эксцизии или абляции или обоих методов) – эффективное лечение первой линии для купирования связанной с эндометриозом боли (Jacobson et al., 2009). Хотя в РКИ не удалось подтвердить преимущество эксцизии над абляцией (Wright et al., 2005; Healey et al., 2010), есть единодушное согласие экспертов в пользу иссечения эндометриoidных поражений там, где это только возможно, особенно глубоких эндометриoidных очагов, которое, как полагают большинство хирургов, дает более полное избавление от этого заболевания (Koninckx et al., 2012). Также общепризнано, что, даже после удаления эндометриоза опытным хирургом, частота рецидивирования признаков и эндометриoidных поражений колеблется в пределах от 10% до 55 % в течение 12 месяцев (Vercellini et al., 2009), в последующем у остальных женщин рецидивы возникают ≈ в 10% случаев ежегодно (Guo, 2009). Риск того, что может потребоваться повторное хирургическое лечение выше у женщин моложе 30 лет на момент проведения хирургического лечения (Shakiba et al., 2008). Первые операции имеют тенденцию производить наилучший эффект, чем

последующие операции; купирование боли в течение 6 месяцев отмечается \approx в 83 % случаев произведенных впервые эксцизий по сравнению с 53 % случаев при повторных оперативных вмешательствах (Abbott et al., 2004). Поэтому нужно избегать чрезмерного числа повторных лапароскопических процедур. Роль диагностической лапароскопии была подвергнута сомнению, поэтому идеальным является хирургическое удаление эндометриоза в пределах компетентности хирурга.

Лапароскопическая эксцизия (цистэктомия) эндометриомы более предпочтительна по сравнению с лапароскопической аблацией (дренаж и коагуляция), так как, возможно, снижает риск рецидивирования симптомов и эндометриомы, хотя главное внимание следует уделять минимизации повреждения окружающей нормальной ткани яичника (Hart et al., 2008). Несмотря на то, что большинство эндометриоидных кист является по своей природе преимущественно внеяичниковыми образованиями, неоднократная цистэктомия, выполняемая даже высококвалифицированными хирургами, снижает объем яичников (Biacchiardi et al., 2011). Значение многоступенчатой процедуры (хирургическое лечение с использованием ингибирующей медикаментозной терапии) требует дальнейшей оценки, особенно в случае крупных образований в области яичников (Tsolakidis et al., 2010).

Хотя КОК снижают риск рецидива эндометриомы после овариальной цистэктомии (Seracchioli et al., 2010), имеющиеся доказательства не поддерживают использование краткосрочных курсов лечения до или после операции в комбинации с лапароскопическим удалением эндометриоза с целью улучшения результатов в отношении боли или частоты рецидивов (Furness et al., 2009).

Разные подходы могут быть использованы при хирургическом лечении глубокого эндометриоза. Дилемма состоит в том, что неполная резекция может снизить результаты лечения в отношении симптомов (Vercellini et al., 2006), однако радикальные вмешательства увеличивают риск тяжелых осложнений, таких как повреждение уретры или прямой кишки (Koninckx et al., 1996). Все еще недостает доказательств, чтобы разработать наилучший хирургический подход при лечении глубокого эндометриоза. При эндометриозе кишечника хирургические возможности включают «сбривание», круговую эксцизию или эксцизию сегмента кишки и ре-анастомоз. Вместо того, чтобы сразу начать лечение с операции на кишечнике, представляется оптимальным сначала рассмотреть возможность назначения медикаментозного лечения. Решение о необходимости операции на кишечнике должно состояться только на основе общего согласия после тщательного рассмотрения возможных рисков против выгоды такого подхода, идеально после междисциплинарных консультаций предоставить необходимую информацию женщине о потенциальных хирургических осложнениях. Только после этого должна выполняться операция на кишечнике опытными специалистами в области лапароскопии, избегая лапаротомии, когда это возможно. Ясно, что для хирургического лечения глубокого эндометриоза требуется специальный хирургический опыт и операции должны проводиться только в специализированных центрах. Продолжает обсуждаться роль гистерэктомии и параллельной овариэктомии, так как имеется мало надежных доказательств по этому вопросу, чтобы можно было сообщить о них практическим врачам, но если такое хирургическое вмешательство проводится, то оно должно быть выполнено лапароскопическим доступом там, где это возможно. Результаты наблюдательных исследований свидетельствуют об улучшении симптомов боли у женщин, которые подвергаются гистерэктомии при эндометриозе IV стадии по классификации r-ASRM (Ford et al., 2004), но это может объясняться наличием сочетанной патологии, например, аденомиоза.

Медикаментозное лечение симптомов эндометриоза

Авторы консенсуса произвольно определили в качестве первой линии терапии те препараты, которые большинство клиницистов рассматривают при назначении эмпирического лечения, а препараты второй линии предпочитают назначать после лапароскопического подтверждения диагноза. Медикаментозное лечение может рутинно использоваться в качестве адьювантной терапии по отношению к хирургическому лечению до или после операции, в качестве отдаленного курса лечения после хирургического вмешательства или может входить в разработанную долгосрочную стратегию лечения в целях профилактики рецидивов эндометриоза или эндометриoidных кист яичников (Vercellini et al., 2013).

Недорогие, легко доступные препараты, которые хорошо переносятся, такие как НПВС (Allen et al., 2009), другие анальгетики (включая парацетамол с целью эффективного купирования боли), КОК и прогестины рассматриваются в качестве терапии первой линии лапароскопически подтвержденного эндометриоза (Davis et al., 2007; Harada et al., 2008; Guzick et al., 2011; Vercellini et al., 2011); КОК особенно эффективны для минимизации риска рецидивов эндометриомы после хирургического удаления кист (Seracchioli et al., 2010). Прогестины с доказанным в РКИ эффектом и специфическим показанием для лечения эндометриоза, такие как медроксипрогестерона ацетат (Crosignani et al., 2006; Schlaff et al., 2006), норэтистерон (Vercellini et al., 2011; Brown et al., 2012) и диеногест (Cosson et al., 2002; Harada et al., 2009; Momoeda et al., 2009; Köhler et al., 2010; Strowitzki et al., 2010a, b, 2012; Petraglia et al., 2012) также могут рассматриваться в качестве терапии первой линии с учетом различных профилей побочных эффектов этих препаратов. Важно обсудить потенциальные побочные эффекты с женщиной перед предложением терапии, рекомендуется также осуществлять тщательный контроль через регулярные промежутки времени после ее назначения.

Терапия второй линии может включать аГнРГ (Brown et al., 2010) с рутинным добавлением возвратной терапии в виде препаратов для ЗГТ (Farmer et al., 2009), ЛНГ-ВМС, несмотря на то, что требуется проведение дополнительных исследований для оценки их эффективности в целом и относительной эффективности по сравнению с другими средствами (Abou-Setta et al., 2006), депо-формы прогестинов, хотя профили их побочных эффектов могут усугублять тяжесть такого лечения (Bayoglu et al., 2011) и опиоидные анальгетики. Другими возможными средствами для терапии второй линии могут быть парентеральные комбинированные оральные контрацептивы, такие как трансдермальные пластыри и вагинальные кольца (Vercellini et al., 2010). Даназол и гестринон также могут применяться, но тяжесть такого лечения усугубляется андрогенными эффектами этих препаратов (Selak et al., 2007), за исключением тех случаев, когда побочные эффекты отсутствуют, а другое лечение оказалось неэффективным. Вопросы приемлемости побочных эффектов также должны быть тщательно обсуждены с женщиной.

Гипотетически, медикаментозная поддерживающая терапия в некоторых случаях могла бы быть эффективным вариантом лечения, помогающим контролировать изменения, связанные с денервацией и ре-иннервацией тазовых нервов, которые, как полагают, предшествуют повышению чувствительности центральных механизмов регуляции боли и развитию хронического болевого синдрома. Использование лечения, например КОК, может быть длительным, однако необходимы дополнительные исследования для изучения возможностей медикаментозного вмешательства с целью предотвращения развития хронического болевого синдрома. Кроме того, большинство медикаментозных средств эффективно только при продолжительном использовании и признаки эндометриоза часто рецидивируют после прекращения лечения.

Хирургическое лечение связанного с эндометриозом бесплодия

Принципы проведения лапароскопического хирургического вмешательства при связанном с эндометриозом снижении фертильности сходны с таковыми при других симптомах заболевания. Соответствующее обучение хирургов является ключом к получению наилучших результатов. Очень важно оценить овариальный резерв у конкретной женщины с бесплодием перед проведением лапароскопического хирургического лечения (Pellicano et al., 2008), потому что появляется все больше доказательств, что хирургическое лечение эндометриозом способствует его снижению (Somigliana et al., 2012; Streuli et al., 2012). Наличие боли помимо бесплодия является важным аргументом в пользу решения о необходимости хирургического лечения, хотя хирургию и вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) нужно рассматривать как взаимодополняющие стратегии.

Лапароскопическое хирургическое удаление эндометриоза признано как эффективное средство улучшения фертильности при эндометриозе I и II стадии (Jacobson et al., 2010). Хотя РКИ не продемонстрировали преимущества эксцизии эндометриоидных очагов перед их аблацией, рекомендуется иссекать поражения, там, где это только возможно, особенно при глубоком эндометриозе, сопровождающимся болью (Koninckx et al., 2012). До настоящего времени в РКИ не проводилась оценка того, улучшает ли хирургическое вмешательство фертильность при эндометриозе III и IV стадии и при глубоком эндометриозе. Оценка функционального состояния фаллопиевых труб и яичников в конце лапароскопической процедуры повышает шансы естественного наступления беременности после операции (Adamson and Pasta, 2010).

При эндометриомах размером > 4 см в диаметре следует проводить лапароскопическую эксцизию (цистэктомию) там, где это возможно, что в большей мере улучшает фертильность, чем абляция (дренаж и коагуляция) (Hart et al., 2008). Однако следует проявлять большую осторожность при отделении эндометриомы от окружающей ткани, чтобы избежать удаления нормальной ткани яичников и негативного воздействия на овариальный резерв. Есть также данные, что зашивание ткани с целью гемостаза предпочтительнее в отношении сохранения овариального резерва, чем электрохирургический гемостаз (Pellicano et al., 2008), по крайней мере, минимизация использования энергетических методов с целью гемостаза обязательна. Молодые женщины, у которых рассматриваются вопросы фертильности, могут извлечь выгоду при выборе криоконсервации ооцитов перед проведением операции на яичниках по поводу эндометриомы, особенно если она является двусторонней.

Наилучший хирургический подход для лечения глубокого эндометриоза в контексте связанного с этим заболеванием бесплодия остается неясным, хотя результаты наблюдательных исследований свидетельствуют о хороших результатах в отношении фертильности у женщин, подвергшихся лапароскопической эксцизии (Charpron et al., 1999; Vercellini et al., 2006; Barri et al., 2010) или лапароскопическому сбиванию очагов (Donnez and Squifflet, 2010). Точно так же в наблюдательных исследованиях эксцизия очагов колоректального эндометриоза показала благоприятные результаты (Ferrero et al., 2009; Stepniewska et al., 2010). Однако на данный момент времени эти хирургические подходы не были оценены в РКИ и при этом несут высокий риск потенциальных осложнений. Лапароскопическую хирургию для лечения глубокого эндометриоза, включая колоректальный эндометриоз, нужно рассматривать в качестве терапии второй линии после того, как было проведено ЭКО (за исключением тех случаев, когда эта процедура по каким то причинам не выполнимо или у пациентки отмечаются тяжелые боли) и ее роль в отсутствие хронической боли нуждается в дальнейшей оценке.

Уровень наступления беременности после повторного хирургического лечения снижается почти вдвое по сравнению с показателем после первой операции (Vercellini et al., 2009) и два цикла ЭКО могли бы быть более эффективными. Необходимость хирургического лечения следует рассматривать у женщин со связанным с эндометриозом бесплодием, сопровождающимся характерными симптомами или при наличии эндометриомы, а также в тех случаях, когда показатели ЭКО ухудшаются и многие попытки остаются безуспешными.

Как было показано, медикаментозная адъювантная терапия в дополнение к лапароскопической хирургии не приносит пользы в отношении фертильности и поэтому не рекомендуется (Furness et al., 2009); послеоперационная медикаментозная адъювантная терапия может задержать наступление беременности в то время, когда фертильность могла улучшиться под влиянием хирургического лечения.

Вспомогательные репродуктивные технологии для лечения связанного с эндометриозом бесплодия

Медицинские технологии вспомогательной репродукции (medically assisted reproduction (MAR), внутриматочная инсеминация в сочетании со стимуляцией овуляции являются эффективным методом лечения у женщин с минимальным-умеренным эндометриозом, если функция фаллопиевых труб не нарушена (Tummon et al., 1997; Costello, 2004). Внутриматочная инсеминация/контролируемая стимуляция овуляции более эффективны по сравнению с внутриматочной инсеминацией без стимуляции, при этом стимуляция с использованием гонадотропинов более эффективна по сравнению с кломифеном; роль одной внутриматочной инсеминации у женщин с эндометриозом не ясна (Costello, 2004). Однако многоплодная беременность является ключевым риском стимуляции овуляции и все возможные шаги должны быть предприняты, чтобы попытаться этого избежать. Нет согласия о преимуществе двойной инсеминации при проведении внутриматочной инсеминации (Subit et al., 2011). Однако ЭКО обычно рекомендуется в первую очередь и является предпочтительной процедурой по отношению к одной внутриматочной инсеминации, в случае более тяжелых форм эндометриоза и нарушении функции фаллопиевых труб, у женщин старшего возраста и/или при снижении качества спермы.

Остается не ясным, обеспечивает ли проведение только стимуляции овуляции преимущества в отношении улучшения фертильности у женщин с эндометриозом и выше ли эффективность гонадотропинов по сравнению, например, с летрозолом (Augen et al., 2010).

Эндометриоз может оказывать негативное влияние на успех ЭКО по сравнению с бесплодием, обусловленным другими причинами (Barnhart et al., 2002). Тем не менее, ЭКО рекомендуется как лечение бесплодия у женщин с эндометриозом, особенно если нарушена функция фаллопиевых труб или существуют другие факторы бесплодия, такие как мужской фактор (Soliman et al., 1993). Шансы на успех сходны у антагонистов ГнРГ по сравнению с протоколами с применением агонистов аГнРГ (Benschop et al., 2010). По-видимому, ЭКО не повышает риск рецидивов эндометриоза (D'Hooghe et al., 2006).

Адъювантная терапия при применении ВРТ в случае бесплодия, обусловленного эндометриозом

Медикаментозная терапия (включая агонисты ГнРГ) (Rickes et al., 2002) и лапароскопическое хирургическое лечение (Tanahatoc et al., 2005) перед проведением внутриматочной инсеминации/контролируемой стимуляции овуляции не рекомендуется, поскольку данные, демонстрирующие преимущества такого лечения, недостаточны.

Лечение с помощью агонистов ГнРГ в течение 3–6 месяцев перед проведением ЭКО является эффективным и улучшает шансы на успех (Sallam et al., 2006). Данные, согласно которым рекомендуется применение КОК перед ЭКО/ИКСИ, недостаточны (de Ziegler et al., 2010) и нет сравнительных данных по использованию КОК и агонистов ГнРГ перед проведением этой процедуры. Существует опасение, что наличие эндометриоза может нарушить функцию яичника, а с другой стороны, ответ яичников на стимуляцию овуляции в ходе ЭКО может быть снижен у некоторых женщин после удаления этих образований (Yu et al., 2010). Преимущества лапароскопического удаления эндометриоза и/или эндометриоза перед проведением ЭКО в отношении результатов этой процедуры не ясны (Bianchi et al., 2009; Venschop et al., 2010), хотя оперативное лечение может улучшить доступ к яичникам и снизить вероятность инфекции, связанной с процедурой забора ооцитов. Хотя проведение лапароскопического хирургического вмешательства после повторных безуспешных попыток ЭКО может улучшить шанс естественного наступления беременности, его роль в качестве дополнения к ЭКО не ясна. Любые решения по выполнению хирургического вмешательства по поводу эндометриоза или глубокого эндометриоза перед процедурами ВРТ должны быть приняты только после получения информированного согласия хирургов с опытом проведения таких операций.

Медикаментозная терапия связанного с эндометриозом бесплодия

Отсутствуют доказательства пользы медикаментозного ингибирующего лечения в отношении фертильности; подавление овуляции может задержать наступление беременности и поэтому не рекомендуется (Hughes et al., 2007).

Табл. II. Положения Консенсуса World Endometriosis Society Montpellier по вопросам эндометриоза

Положения	Градация
Эндометриоз в условиях низкого ресурса здравоохранения	
(1) Диагностирование и лечение эндометриоза должны быть встроены в оказание первичной помощи женщинам во всем мире (сильное GPP).	α
(2) В условиях низкого ресурса здравоохранения, диагностирование заболевания может начаться с двух простых вопросов о наличии тазовой боли и бесплодия (сильное GPP).	β
(3) Ведение пациенток с эндометриозом, включая профилактику, должно быть объединено с другими стратегиями сохранения здоровья женщин и может включать их информирование, назначение основанных на прогестинах контрацептивных средств, планирование семьи и грудное вскармливание (сильное GPP).	α
Экспертные центры	
(4) Женщины с эндометриозом часто требуют индивидуализированного ведения в течение длительного периода, где приоритеты могут меняться в зависимости от типа и тяжести симптомов, воздействия этих симптомов на жизнь женщины, репродуктивных целей в настоящем или в будущем и факторов образа жизни в целом (сильное GPP).	α
(5) Индивидуализированный подход к ведению пациенток с эндометриозом включает выгоду от участия междисциплинарной группы экспертов, достаточно квалифицированных, чтобы обеспечить надлежащее консультирование и лечение эндометриоза и связанных с ним признаков на основе наилучших из имеющихся доказательств, своего обширного опыта и прозрачной отчетности об успешности результатов лечения (сильное GPP).	β
Организации по эндометриозу и группы поддержки	

(6) Группы поддержки пациенток с эндометриозом имеют значительный потенциал, чтобы помочь женщинам улучшать качество их жизни, обучая их механизмам психологической адаптации и давая возможность поделиться своим опытом (сильное GPP).	γ
(7) Обязательное участие опытных и квалифицированных врачей, аккредитованных педагогов и других заинтересованных лиц приносит пользу работе таких общественных организаций в области эндометриоза (сильное GPP).	α
(8) Предложенные доводы в пользу рассмотрения «эндометриоза и тазовой боли» как спектра или континуума болезни, позволяют не исключать женщин, у которых нет лапароскопического подтверждения диагноза эндометриоза (слабое GPP).	γ
Эндометриоз у подростков	
(9) Эндометриоз нужно рассматривать как возможный диагноз у подростков с характерными симптомами (сильное).	α
(10) В настоящее время имеется недостаточно доказательств, чтобы разработать рекомендации по ведению подростков, у которых может быть эндометриоз (слабое).	γ
Эндометриоз и акушерские исходы	
(11) Существует общее согласие, что эндометриоз в анамнезе нужно считать акушерским фактором риска и вести такие беременности соответствующим образом (сильное).	γ
Эндометриоз и менопауза	
(12) Хотя эндометриоз может в редких случаях рецидивировать, нет никаких убедительных доказательств, чтобы лишать женщин возможности использовать ЗГТ в случае тяжелых менопаузальных признаков, даже если в анамнезе у них был эндометриоз; в таких случаях желательно назначать комбинированную гормональную терапию прогестинами/ эстрогенами (слабое).	γ
Эндометриоз и рак	
(13) Поскольку относительный и абсолютный риск рака яичников среди женщин с эндометриозом крайне низок, нет никаких доказательств в пользу проведения рутинного скрининга на рак яичников (сильное).	γ
Изменение стиля жизни/диеты	
(14) После хирургического лечения эндометриоза изменение диеты в отношении потребления витаминов, минералов, солей, лактатных ферментов и рыбьего жира, по-видимому, связано со снижением тазовой боли и улучшением качества жизни и может явиться некоторой альтернативой гормональному лечению (слабое)	δ
Эмпирическое медикаментозное лечение	
(15) Легкодоступные варианты терапии, которая хорошо переносится и не является дорогостоящей, а именно, нестероидные противовоспалительные средства (НСПВС), другие анальгетики, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и прогестины должны рассматриваться в качестве эмпирической терапии первой линии (сильное)	γ
(16) При определенных обстоятельствах некоторые клиницисты рассматривают назначение терапии второй линии, включающей агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) в комбинации с ЗГТ в качестве возвратной терапии или внутриматочную терапию левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС), как эмпирическую терапию у женщин, не ответивших надлежащим образом на препараты первой линии перед хирургическим подтверждением	γ

диагноза или лечением в ожидании лапароскопической хирургии (слабое)	
Хирургическое лечение женщин с симптоматическим эндометриозом	
(17) Лапароскопическое хирургическое удаление эндометриоза – эффективное лечение первой линии для купирования связанной с эндометриозом боли (сильное)	α
(18) Хотя в последних РКИ не удалось подтвердить преимущество эксцизии над аблацией, рекомендуется эксцизия эндометриоидных поражений там, где это возможно, особенно глубоких эндометриоидных очагов (слабое).	α
(19) Лапароскопическое хирургическое удаление эндометриоза более предпочтительно, чем лапаротомия, где это возможно (сильное GPP).	γ
(20) Добавление LUNA к лапароскопическому удалению эндометриоза не улучшает купирование боли (сильное).	β
(21) Хотя пресакральная нейротомия может быть полезной у небольшого числа женщин, потенциальные риски могут перевешивать пользу (сильное).	γ
(22) Лапароскопическая эксцизия (цистэктомия) эндометриоидных кист предпочтительна, где это возможно, поскольку минимизирует рецидив симптомов и эндометриомы (сильное).	γ
(23) Наилучший хирургический подход к лечению глубокого эндометриоза пока не определен (слабое).	γ
(24) От хирурга, проводящего лечение глубокого эндометриоза, требуется наличия высоко-специализированного хирургического опыта; такие операции должны проводиться только в специализированных центрах (сильное GPP).	α
Медикаментозное лечение женщин с симптоматическим эндометриозом	
(25) Препараты, которые хорошо переносятся, недороги и легко доступны, такие как НПВС, другие анальгетики, КОК и прогестины должны рассматриваться в качестве медикаментозной терапии первой линии лапароскопически подтвержденного эндометриоза (сильное).	γ
(26) КОК являются эффективным медикаментозным лечением, способным минимизировать рецидив эндометриомы после хирургического удаления кисты (сильное).	α
(27) Медикаментозная терапия второй линии может включать агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ, которые рутинно должны использоваться с ЗГТ в качестве возвратной терапии), ЛНГ-ВМС и депо-формы прогестинов (слабое).	γ
(28) Даназол и гестринон могут применяться только в тех случаях, когда побочные эффекты отсутствуют, а другие методы лечения оказались неэффективными (сильное).	α
Новые медикаментозные методы лечения для женщин с симптоматическим эндометриозом	
(29) Ингибиторы ароматазы могли бы быть приемлемым методом терапии второй линии, но требуется большее число исследований (слабое)	γ
(30) Селективные прогестерон-рецептор модуляторы (SPRM) могли бы быть приемлемым методом терапии второй линии, но требуется большее число исследований (слабое)	γ
(31) Антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона (антГнРГ) могли бы быть приемлемым методом терапии второй линии, но требуется большее число исследований (слабое)	γ
(32) Нет никаких доказательств выгоды применения пентоксифиллина для снижения боли (сильное)	α
(33) Нет никаких доказательств выгоды препаратов, ингибирующих активность ТНФ-α (туморонекротический фактор-α) для снижения боли	γ

(слабое)	
(34) Нет доказательств пользы ралоксифена для профилактики рецидивов боли (сильное)	α
(35) Существуют недостаточные доказательства выгоды розиглитазона для снижения боли (слабое).	γ
(36) Существуют недостаточные доказательства выгоды вальпроевой кислоты для снижения боли (слабое).	γ
(37) Антиангиогенные средства изучались только в экспериментальных исследованиях (сильное)	α
Комплементарная терапия у женщин с симптоматическим эндометриозом	
(38) Имеются некоторые доказательства эффективности иглоукалывания, но такое лечение требует повторных курсов и эффекты вряд ли будут длительными (слабое).	γ
(39) Есть доказательства эффективности чрескожной электрической стимуляции нервов для краткосрочного купирования боли при дисменорее (слабое).	γ
(40) Существуют недостаточные доказательства эффективности традиционной китайской медицины и ее применимость сомнительна (слабое).	α
(41) Витамин В1 и В6 могут использоваться, чтобы уменьшить боль у женщин с дисменореей, но существуют только ограниченные доказательства эффективности и известны проблемы безопасности при назначении витамина В6 в более высоких дозах (weak).	γ
(42) Существуют некоторые доказательства эффективности магния в снижении боли у женщин с дисменореей (слабое)	γ
(43) Нет доказательств эффективности местного применения тепла (слабое).	γ
(44) Нет доказательств в поддержку манипуляций на позвоночнике (слабое).	γ
(45) Существуют недостаточные доказательства в поддержку поведенческих вмешательств (слабое).	γ
Хирургическое лечение связанного с эндометриозом бесплодия	
(46) Лапароскопическое хирургическое удаление эндометриоза улучшает фертильность при эндометриозе I и II стадии	γ
(47) Хотя РКИ не продемонстрировали преимущества эксцизии эндометриоидных очагов по сравнению с их аблацией, рекомендуется проводить эксцизию, если это возможно, особенно при наличии боли (слабое).	γ
(48) Лапароскопическая эксцизия (цистэктомия) там, где это возможно, предпочтительна по сравнению с аблацией (дренаж и коагуляция) в отношении улучшения фертильности (сильное)	α
(49) Наилучший хирургический подход к лечению глубокого эндометриоза у женщин с бесплодием не определен (слабое).	γ
(50) Медикаментозная адъювантная терапия в сочетании с лапароскопической хирургией не обладает преимуществом в отношении улучшения фертильности (сильное).	α
Вспомогательные репродуктивные технологии для лечения связанного с эндометриозом бесплодия	
(51) Нет никаких доказательств в поддержку использования одной только контролируемой стимуляции овуляции и недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать один препарат по сравнению с другими (слабое).	γ
(52) Внутриматочная инсеминация наряду с контролируемой стимуляцией	γ

<p>овуляции эффективна для улучшения фертильности при минимальной и легкой стадии эндометриоза, но роль внутриматочной инсеминации без стимуляции овуляции не определена (сильное)</p> <p>(53) Следует рассматривать возможность проведения двойной инсеминации при использовании внутриматочной инсеминации (слабое).</p> <p>(54) Хотя ЭКО может быть менее эффективным при эндометриозе, чем в случае других причин бесплодия, следует иметь в виду, что его использование улучшает успех по сравнению с выжидательной тактикой (сильное).</p>	<p>δ</p> <p>γ</p>
<p><i>Адъювантная терапия для вспомогательной репродукции при бесплодии, обусловленном эндометриозом</i></p>	
<p>(55) Недостаточно доказательств о пользе применения аГнРГ перед внутриматочной инсеминацией (слабое).</p> <p>(56) Недостаточно доказательств о пользе лапароскопического хирургического лечения перед проведением внутриматочной инсеминации /контролируемой стимуляции овуляции (слабое).</p> <p>(57) Применение аналогов ГнРГ за 3–6 месяцев до процедуры ЭКО/ИКСИ у женщин с эндометриозом повышает уровень наступления клинической беременности (сильное).</p> <p>(58) Недостаточно доказательств в поддержку использования КОК перед процедурой ЭКО/ИКСИ (слабое).</p> <p>(59) Нет никаких данных, чтобы сравнить подходы с применением КОК и аГнРГ перед процедурами ВРТ (слабое).</p> <p>(60) Нет никаких доказательств, что хирургическое удаление эндометриоза или эндометриомы (путем аспирации или цистэктомии) улучшает показатели успешности при проведении ЭКО (слабое).</p> <p>(61) Ответ яичников может быть снижен у некоторых женщин, которые перенесли операцию по поводу эндометриомы (слабое).</p> <p>(62) Так как эндометриоидные кисты могут нарушать функцию яичников и при этом возрастает риск осложнений у женщин с эндометриомами при проведении процедур ВРТ, лапароскопическая цистэктомия может иногда быть рекомендована женщинам с эндометриомами размерами более 3 см в диаметре (слабое).</p>	<p>α</p> <p>γ</p> <p>γ</p> <p>γ</p> <p>γ</p> <p>α</p> <p>α</p>
<p><i>Медикаментозная терапия связанного с эндометриозом бесплодия</i></p>	
<p>(63) Нет никаких доказательств выгоды в отношении улучшения фертильности при применении ингибирующего овуляцию лечения, которое может задержать наступление беременности и поэтому не рекомендуется (сильное).</p>	<p>α</p>
<p><i>Новые средства для лечения бесплодия у женщин с эндометриозом</i></p>	
<p>(64) В случае отсутствия других причин для объяснения бесплодия, гистеросальпингография с липиодолом улучшает показатели живорождения у женщин с эндометриозом, пытающихся забеременеть естественным путем (слабое)</p> <p>(65) Отсутствуют доказательства пользы петоксифиллина в отношении фертильности у женщин с легкой-умеренной стадией эндометриоза (сильное)</p> <p>(66) Отсутствуют доказательства пользы традиционной китайской медицины по сравнению с гестриноном или даназолом (слабое)</p> <p>(67) Недостаточно доказательств в пользу повышения уровня наступления беременности при использовании витаминов (слабое).</p> <p>(68) Недостаточно надежных доказательств в отношении улучшения фертильности при использовании мифепристона (слабое)</p>	<p>γ</p> <p>α</p> <p>γ</p> <p>α</p> <p>α</p>

(69) Отсутствуют доказательства влияния розиглитазона на фертильность (слабое).	α
---	---

Выше представлены положения WES Montpellier Consensus. GPP (good practice point), образцы надлежащей практики; α, единодушное или близкое к единодушному согласие (согласие более 80% экспертов без возражений и менее 5% не согласных); β, единодушные с возражениями (менее 5% не согласны, но менее 80% согласились без возражений); γ, большинство (50–80% пришли к согласию); δ, не удалось достигнуть консенсуса (менее 50% согласились с возражениями или без таковых).

Обсуждение

Разработано первое международное консенсусное заявление по ведению эндометриоза на основе строгой методологии. Очевидным открытием в процессе подготовки этого документа оказались трудности достижения единодушия в группе экспертов по большинству положений. В подготовленном обзоре после совещания экспертной группы ни одно из положений не получило 100%-ого согласия относительно самого положения или его доказательной силы, и только при обсуждении 7-ми из 69 положений документа не было разногласий среди участников дискуссии. При обсуждении двух положений так и не удалось достичь одобрения большинства экспертов.

Сила этого консенсусного заявления состоит в том, что оно является действительно международным, так как в разработке его принимали участие представители медицинских, хирургических и репродуктивных организаций, 16 общественных организаций, включая женщин с эндометриозом, с пяти континентов. Однако существуют потенциальные слабости в процессе получения согласия при разработке такого как этот документа. Некоторые из положений не были основаны на результатах доказательных исследований и были классифицированы в качестве GPP; однако, такие положения могли быть отнесены к сильным, поскольку встретили согласие большинства экспертов. Несмотря на методологию и обратную связь между участниками в процессе обсуждения неизбежно были упущены некоторые вмешательства, которые могли быть релевантными. Подразумевается, что отдельные положения будут регулярно обновляться по мере поступления новых доказательств.

Неудивительно, что имеются общие черты в положениях данного документа и в существующих рекомендациях по ведению эндометриоза национальных обществ, но имеются также различия, которые можно было ожидать из-за объединения столь эклектичной по многим характеристикам группы экспертов. Одна из реальных ценностей – возможность признать абсолютно новую перспективу и интерпретацию существующих доказательств; такой подход может быть применен при разработке любого междисциплинарного документа, когда специалисты медицинских, хирургических организаций, в том числе занимающихся лечением бесплодия, объединяют силы с женщинами, страдающими эндометриозом. В некоторых случаях, сила отдельных положений (и иногда даже показатель системы GRADE) или содержание самих положений вошли в противоречие с таковыми других руководящих принципов. Авторы этого документа попытались сделать сильными те положения, (i) где доказательства были умеренными или сильными, полученными в ходе надежных РКИ, которые можно воспроизвести; (ii) где риск или экономическая стоимость вмешательства в значительной мере оправдывали их неиспользование в контексте пограничных или недостаточных доказательств; (iii), где существовала значительная потенциальная выгода от применения простого, не инвазивного, дешевого вмешательства, чтобы преодолеть существенное бремя страдания, даже перед лицом только слабых или отсутствующих доказательств (как в случае с GPP).

Нужно подчеркнуть, что процесс разработки этого документа отличался от обычной процедуры выработки руководящих принципов. Нет никакого общепринятого согласия относительно методологии разработки консенсусных заявлений; авторы приняли методологию выработанную для классификационной системы GRADE, определяющей качество доказательств (Guyatt и др., 2008), в настоящее время признанной самым подходящим методом аттестации доказательств и рекомендаций в руководящих принципах, и приспособили ее к процессу принятия данного консенсуса. Разногласия, которые имеют место среди клиницистов, в значительной мере являются отражением нехватки согласия среди экспертов по всем аспектам ведения эндометриоза. Кроме того, в конкретной клинической ситуации действительность бывает намного сложнее, чем идеализированная ситуация в РКИ. Нужно также признать, что положения консенсуса при участии других международных экспертов почти наверняка несколько отличались бы от положений данного документа, хотя в ходе обсуждения был представлен широкий спектр мнений представителей участвовавших организаций и сообществ.

Ключевыми вопросами, по которым пока нет ясных ответов, являются следующие: ведение подростков с эндометриозом или при подозрении на него (требуется больше исследований, которые должны быть сфокусированы на разработке алгоритмов ведения молодых женщин и подростков), важной является разработка интервенционных стратегий в младшей возрастной группе с целью профилактики эндометриоза; образ жизни и диетические вмешательства (где доказательные исследования в значительной степени отсутствуют); стандартизация долгосрочных стратегий в профилактике рецидивов эндометриоза; разъяснение стратегий ведения, как хирургических, так и медикаментозных, женщин с глубоким эндометриозом; развитие стандартов необходимого опыта хирургов, занимающихся лапароскопическим хирургическим лечением эндометриоза; стандартизация специализированных центров относительно их определения и аккредитации; развитие моделей ведения заболевания при наличии низкого ресурса; и недостаточное понимание проблем эндометриоза в постменопаузе. Эксперты не уделили достаточного внимания проблеме диагностирования и классификации эндометриоза, что могло бы быть полезным при подобном международном подходе к выработке консенсусного соглашения. Индивидуализация оказания помощи конкретной женщине – важный фактор в долгосрочном ведении заболевания. Кроме того, возможно, что конкретная популяция женщин с эндометриозом (в зависимости от возраста, воздействия признаков, тяжести заболевания, текущих или будущих пожеланий в отношении фертильности, факторов образа жизни, предыдущего лечения и возможно маркеров болезни) извлечет большую выгоду из определенных методов лечения, что могло бы изменить динамику развития заболевания в более долгосрочной перспективе (Vercellini и др., 2011); проблема состоит в том, как идентифицировать эту популяцию женщин и выработать долгосрочные стратегии ведения. Дальнейшая оценка появляющихся новых методов лечения – также ключевой фактор, поскольку этим вопросам до сих пор не уделяли должного внимания. Интересно, что, несмотря на положительные результаты в ходе доклинических исследований, очень немногие новые средства прогрессивно развивались вплоть до проведения клинических испытаний фазы II/III, уже не говоря о получении доказательств их эффективности (Guo и др., 2009). В 2009 г. было зарегистрировано 15 клинических испытаний по эндометриозу, охарактеризованных, как законченные, но только три из них были опубликованы, а результаты остальных 12-ти (80 %) так и не увидели свет (Guo и др., 2009). Требуется систематическая и скоординированная научно-исследовательская работа и финансирование на международном уровне, чтобы любое крупное достижение в области лечения эндометриоза не осталось не обнаруженным, ни одно исследование, касающееся различных методов лечения, не должно быть проигнорировано в независимости от полученных результатов, как положительных, так и отрицательных.

Заклучение

Эта инициатива по выработке консенсуса по вопросам ведения эндометриоза, предпринятая в глобальном масштабе благодаря широкому международному сотрудничеству Международного общества по эндометриозу (WES) с другими организациями, преследовала наивысшую цель – улучшение качества жизни женщин с эндометриозом. Этот документ является результатом предпринятой впервые попытки прийти к глобальному согласию по различным аспектам ведения эндометриоза на основе наиболее надежных научных доказательств, имеющихся на данный момент времени.

Ссылки

- Abbott J, Hawe J, Hunter D, Holmes M, Finn P, Garry R. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004;82:878–884.
- Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Farquhar CM. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD005072. Adamson GD. Endometriosis classification: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011;23:213–220.
- Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril* 2010;94:1609–1615.
- Adamson GD, Kennedy SH, Hummelshoj L. Creating solutions in endometriosis: global collaboration through the World Endometriosis Research Foundation. *J Endometriosis* 2010;2:3–6.
- Al-Jefout M, Dezarnaulds G, Cooper M, Tokushige N, Luscombe GM, Markham R, Fraser IS. Diagnosis of endometriosis by detection of nerve fibres in an endometrial biopsy: a double blind study. *Hum Reprod* 2009;24:3019–3024.
- Al Kadri H, Hassan S, Al-Fozan HM, Hajeer A. Hormone therapy for endometriosis and surgical menopause. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD005997.
- Allen C, Hopewell S, Prentice A, Gregory D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD004753.
- Aygen MA, Atakul T, Oner G, Ozgun MT, Sahin Y, Ozturk F. A prospective trial comparing letrozole versus gonadotropins for ovulation induction in patients with histologically documented endometriosis. *Hum Reprod* 2010;25(S1):6.
- Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77:1148–1155.
- Barri PN, Coroleu B, Tur R, Barri-Soldevila PN, Rodri'guez I. Endometriosis-associated infertility: surgery and IVF, a comprehensive therapeutic approach. *Reprod Biomed Online* 2010;21:179–185.
- Bayoglu TY, Dilbaz B, Altinbas SK, Dilbaz S. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue. *Fertil Steril* 2011;95:492–496.
- Benschop L, Farquhar C, Van der Poel N, Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;11:CD008571.
- Biacchiardi CP, Piane LD, Camanni M, Deltetto F, Delpiano EM, Marchino GL, Gennarelli G, Revelli A. Laparoscopic stripping of endometriomas negatively affects ovarian follicular reserve even if performed by experienced surgeons. *Reprod Biomed Online* 2011; 23:740–746.
- Bianchi PH, Pereira RM, Zanatta A, Alegretti JR, Motta EL, Serafini PC. Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly

- improves pregnancy rates. *J Minim Invasive Gynecol* 2009;16:174–180.
- Bokor A, Kyama CM, Vercruyssen L, Fassbender A, Gevaert O, Vodolazkaia A, De Moor B, Füllöp V, D’Hooghe T. Density of small diameter sensory nerve fibres in endometrium: a semi-invasive diagnostic test for minimal to mild endometriosis. *Hum Reprod* 2009; 24:3025–3032.
- Brosens I, Brosens JJ, Fusi L, Al-Sabbagh M, Kuroda K, Benagiano G. Risks of adverse pregnancy outcome in endometriosis. *Fertil Steril* 2012; 98:30–35.
- Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 12:CD008475.
- Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3:CD002122.
- Bush D. Endometriosis New Zealand—a national organisation pivotal to facilitating the wellness of women. In: Rombauts L (ed.). *World Endometriosis Soc eJournal* 2009;11:6–9.
- Chapron C, Fritel X, Dubuisson JB. Fertility after laparoscopic management of deep endometriosis infiltrating the uterosacral ligaments. *Hum Reprod* 1999;14:329–332.
- Cosson M, Querleu D, Donnez J, Madelenat P, Koninckx P, Audebert A, Manhes H. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril* 2002;77:684–692.
- Costello MF. Systematic review of the treatment of ovulatory infertility with clomiphene citrate and intrauterine insemination. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;44:93–102.
- 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; 21:248–256.
- Davis L, Kennedy SS, Moore J, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD001019.
- de Ziegler D, Gayet V, Aubriot FX, Fauque P, Streuli I, Wolf JP, de Mouzon J, Chapron C. Use of oral contraceptives in women with endometriosis before assisted reproduction treatment improves outcomes. *Fertil Steril* 2010;94:2796–2799.
- D’Hooghe T, Hummelshoj L. Multi-disciplinary centres/networks of excellence for endometriosis management and research: a proposal. *Hum Reprod* 2006;21:2743–2748.
- D’Hooghe TM, Denys B, Spiessens C, Meuleman C, Debrock S. Is the endometriosis recurrence rate increased after ovarian hyperstimulation? *Fertil Steril* 2006;86:283–290.
- Donnez J, Squifflet J. Complications, pregnancy and recurrence in a prospective series of 500 patients operated on by the shaving technique for deep rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod* 2010;25:1949–1958.
- Dovey S, Sanfilippo J. Endometriosis and the adolescent. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53:420–428.
- Fagervold B, Jenssen M, Hummelshoj L, Moen MH. Life after a diagnosis with endometriosis - a 15 years follow-up study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:914–919.
- Farmer JE, Prentice A, Breeze A, Ahmad G, Duffy JMN, Watson A, Pick A. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD001297.
- Fernando S, Breheny S, Jaques AM, Halliday JL, Baker G, Healy D. Preterm birth, ovarian endometriomata, and assisted reproduction technologies. *Fertil Steril* 2009;91:325–330.
- Ferrero S, Anserini P, Abbamonte LH, Ragni N, Camerini G, Remorgida V. Fertility after bowel resection for endometriosis. *Fertil Steril* 2009; 92:41–46.
- Ferrero S, Gillott DJ, Venturini PL, Remorgida V. Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol* 2011;9:89.

- Flower A, Liu JP, Lewith G, Little P, Li Q. Chinese herbal medicine for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD006568.
- Ford J, English J, Miles WA, Giannopoulos T. Pain, quality of life and complications following the radical resection of rectovaginal endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 2004;111:353–356.
- French SD, Cameron M, Walker BF, Reggars JW, Esterman AJ. Superficial heat or cold for low back pain. *Cochrane Database of Syst Rev* 2006; 1:CD004750.
- Furness S, Yap C, Farquhar C, Cheong YC. Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1:CD003678.
- Giudice LC. Clinical practice: endometriosis. *N Engl J Med* 2010; 362:2389–2398.
- Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update* 2009;15:441–461.
- Guo SW, Hummelshoj L, Olive DL, Bulun SE, D'Hooghe TM, Evers JL. A call for more transparency of registered clinical trials on endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24:1247–1254.
- Guo SW, He W, Zhao T, Liu X, Zhang T. Clinical trials and trial-like studies on the use of traditional Chinese medicine to treat endometriosis. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2010;5:533–555.
- Guo SW, Liu M, Shen F, Liu X. Use of mifepristone to treat endometriosis: a review of clinical trials and trial-like studies conducted in China. *Womens Health* 2011;7:51–70.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schunemann HJ, GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.
- Guzick DS, Huang LS, Broadman BA, Nealon M, Hornstein MD. Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil Steril* 2011;95:1568–1573.
- Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2008; 90:1583–1588.
- Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, Terakawa N. 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;91:675–681.
- Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD004992.
- Healey M, Ang WC, Cheng C. Surgical treatment of endometriosis: a prospective randomized double-blinded trial comparing excision and ablation. *Fertil Steril* 2010;94:2536–2540.
- Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vanderkerchove P. Ovulation suppression for endometriosis for women with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD000155.
- Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Koninckx PR, Garry R. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD001300.
- Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD001398.
- Johnson NP, Farquhar CM, Hadden WE, Suckling J, Yu Y, Sadler L. The FLUSH trial—flushing with lipiodol for unexplained (and endometriosis-related) subfertility by hysterosalpingography: a randomized trial. *Hum Reprod* 2004;19:2043–2051.
- Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E, ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of

- endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:2698–2704.
- Köhler G, Faustmann TA, Gerlinger C, Seitz C, Mueck AO. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;108:21–25.
- Koninckx PR, Timmermans B, Meuleman C, Penninckx F. Complications of CO₂-laser endoscopic excision of deep endometriosis. *Hum Reprod* 1996;11:2263–2268.
- Koninckx PR, Craessaerts M, Timmerman D, Cornillie F, Kennedy S. Anti-TNF-alpha treatment for deep endometriosis-associated pain: a randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2008;23:2017–2023.
- Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Donnez J. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril* 2012; 98:564–571.
- Koppan A, Hamori J, Vranics I, Garai J, Kriszbacher I, Bodis J, Rebek-Nagy G, Koppan M. Pelvic pain in endometriosis: painkillers or sport to alleviate symptoms? *Acta Physiol Hung* 2010;97:234–239.
- Kroon B, Johnson N, Chapman M, Yazdani A, Hart R, Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence (ACCEPT) group. Fibroids in infertility—consensus statement from ACCEPT (Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence). *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011;51:289–295.
- Laschke MW, Menger MD. Anti-angiogenetic treatment strategies for the therapy of endometriosis. *Hum Reprod Update* 2012;18: 682–702.
- Laufer MR, Goitein 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.
- Lessey DA. Assessment of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 2011; 96:522–529.
- Liu X, Guo SW. A pilot study on the off-label use of valproic acid to treat adenomyosis. *Fertil Steril* 2008;89:246–250.
- Lu D, Song H, Li Y, Clarke J, Shi G. Pentoxifylline for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD007677.
- Lucas P. Cannabis as an adjunct to or substitute for opiates in the treatment of chronic pain. *J Psychoactive Drugs* 2012;44:125–133.
- Maubon A, Faury A, Kapella M, Pouquet M, Piver P. Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: a predictor of in vitro fertilization implantation failure. *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36:611–618.
- May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2010;16:651–674.
- Mier-Cabrera J, Genera-Garcia M, De la Jara-Diaz J, Perichart-Perera O, Vadillo-Ortega F, Hernandez-Guerrero C. Effect of vitamins C and E supplementation on peripheral oxidative stress markers and pregnancy rate in women with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;100:252–256.
- Moen MH, Rees M, Brincat M, Erel T, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Schenck-Gustafsson K, Tremollieres F, Vujovic S, Rozenberg S, European Menopause and Andropause Society. EMAS position statement: Managing the menopause in women with a past history of endometriosis. *Maturitas* 2010;67:94–97.
- Momoeda M, Harada T, Terakawa N, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, Taketani Y. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35:1069–1076.
- Moravek MB, Ward EA, Lebovic DI. Thiazolidinediones as therapy for endometriosis: a case series. *Gynecol Obstet Invest* 2009;68: 167–170.
- Mutihir JT, Nyango DD. Massive haemoperitoneum from endometriosis masquerading as ruptured ectopic pregnancy: case report. *Niger J Clin Pract* 2010;13:477–479.
- Nnoaham K, Hummelshoj L, Webster P, D’Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, Jenkinson C, Kennedy SH, Zondervan KT, World Endometriosis Research Foundation Global Study of

- Women's Health Consortium. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: A multi-centre study across 10 countries. *Fertil Steril* 2011;96:366–373.
- Nnoaham KE, Hummelshoj L, Kennedy SH, Jenkinson C, Zondervan KT, World Endometriosis Research Foundation Women's Health Symptom Survey Consortium. Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool: results from a multicenter study. *Fertil Steril* 2012;98:692–701.
- Pabona JM, Simmen FA, Nikiforov MA, Zhuang D, Shankar K, Velarde MC, Zelenko Z, Giudice LC, Simmen RC. Kru \ddot{u} ppel-like factor 9 and progesterone receptor coregulation of decidualizing endometrial stromal cells: implications for the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E376–E392.
- Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, Nagle CM, Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012;13:385–394.
- Pellicano M, Bramante S, Guida M, Bifulco G, Di Spiezio Sardo A, Cirillo D, Nappi C. Ovarian endometrioma: postoperative adhesions following bipolar coagulation and suture. *Fertil Steril* 2008;89:796–799.
- Petraglia F, Hornung D, Seitz C, Faustmann T, Gerlinger C, Luisi S, Lazzeri L, Strowitzki T. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:167–173.
- Proctor M, Murphy PA. Herbal and dietary therapies for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2:CD002124.
- Proctor ML, Smith CA, Farquhar CM, Stones RW. Transcutaneous electrical nerve stimulation and acupuncture for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1:CD002123.
- Proctor ML, Latthe PM, Farquhar CM, Khan KS, Johnson NP. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD001896.
- Proctor M, Hing W, Johnson TC, Murphy PA, Brown J. Spinal manipulation for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD002119.
- Proctor M, Murphy PA, Pattison HM, Suckling JA, Farquhar C. Behavioural interventions for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3:CD002248.
- Reilly SJ, Stewart AW, Prentice LR, Johnson NP. The IVF-LUBE trial: lipiodol uterine bathing effect for enhancing the results of in vitro fertilisation, a pilot randomised trial. In: 11th World Congress on Endometriosis, 2011;p27:S#10–5.
- Revised American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997;67:817–821.
- Rickes D, Nickel I, Kropf S, Kleinstein J. Increased pregnancy rates after ultralong postoperative therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:757–762.
- Roman JD. Adolescent endometriosis in the Waikato region of New Zealand – a comparative cohort study with a mean follow up time of 2.6 years. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010;50:579–583.
- 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;1:CD004635.
- Sayasneh A, Tsivos D, Crawford R. Endometriosis and ovarian cancer: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2011;2011:1403–1410.
- 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;85:314–325.
- Schweppe KW, Ring D. Peritoneal defects and the development of endometriosis in relation to the timing of endoscopic surgery during the menstrual cycle. *Fertil Steril* 2002;78:763–766.

- Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4:CD000068.
- Seracchioli R, Mabrouk M, Frasca` C, Manuzzi L, Montanari G, Keramyda A, Venturoli S. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010;93:52–56.
- Sesti F, Pietropolli A, Capozzolo T, Broccoli P, Pierangeli S, Bollea MR, Piccione E. Hormonal suppression treatment or dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III-IV. A randomized comparative trial. *Fertil Steril* 2007;88:1541–1547.
- Sesti F, Capozzolo T, Pietropolli A, Marziali M, Bollea MR, Piccione E. Recurrence rate of endometrioma after laparoscopic cystectomy: a comparative randomized trial between post-operative hormonal suppression treatment or dietary therapy vs. placebo. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;147:72–77.
- 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;111:1285–1292.
- Simoens S, Hummelshoj L, D’Hooghe T. Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. *Hum Reprod Update* 2007;13: 395–404.
- Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, Brodzky V, Canis M, Colombo GL, DeLeire T et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod* 2012;27:1292–1299.
- Soliman S, Daya S, Collins J, Jarrell J. A randomized trial of in vitro fertilization versus conventional treatment for infertility. *Fertil Steril* 1993;59:1239–1244.
- Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Viganò P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertil Steril* 2012;98:1531–1538.
- Spitz IM. Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21: 318–324.
- Stephansson O, Kieler H, Granath F, Falconer H. Endometriosis, assisted reproduction technology and risk of adverse pregnancy outcome. *Hum Reprod* 2009;24:2341–2347.
- Stepniewska A, Pomini P, Scioscia M, Mereu L, Ruffo G, Minelli L. Fertility and clinical outcome after bowel resection in infertile women with endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2010;20:602–609.
- Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update* 2011; 17:327–346.
- Stratton P, Sinaii N, Segars J, Koziol D, Wesley R, Zimmer C, Winkel C, Nieman LK. Return of chronic pelvic pain from endometriosis after raloxifene treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:88–96.
- Streuli I, de Ziegler D, Gayet V, Santulli P, Bijaoui G, de Mouzon J, Chapron C. In women with endometriosis anti-Müllerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery. *Hum Reprod* 2012;27:3294–3303.
- Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010a;151:193–198.
- 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* 2010b;25:633–641.
- Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Detailed analysis of a randomized, multicenter, comparative trial of dienogest versus leuprolide acetate in endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 117:228–233.
- Struthers RS, Nicholls AJ, Grundy J, Chen T, Jimenez R, Yen SS, Bozigian HP. Suppression of gonadotropins and estradiol

- in premenopausal women by oral administration of the nonpeptide gonadotropin-releasing hormone antagonist elagolix. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:545–551.
- Subit M, Gantt P, Broce M, Seybold D, Randall D. Endometriosis associated infertility: double intrauterine insemination improves fecundity in patients positive for antiendometrial antibodies. *Am J Reprod Immunol* 2011;66:100–107.
- Tanahatoc SJ, Lambalk CB, Hompes PG. The role of laparoscopy in intrauterine insemination: a prospective randomized reallocation study. *Hum Reprod* 2005;20:3225–3230.
- Tsolakidis D, Pados G, Vavilis D, Athanatos D, Tsalikis T, Giannakou A, Tarlatzis BC. The impact on ovarian reserve after laparoscopic ovarian cystectomy versus three-stage management in patients with endometriomas: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 2010; 94:71–77.
- Tummon I, Asher L, Martin J, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:8–12.
- Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, Daguati R, Pasin R, Crosignani PG. Reproductive performance in infertile women with rectovaginal endometriosis: is surgery worthwhile? *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1303–1310.
- Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, De Matteis S, Barbara G, Fedele L. The effect of second-line surgery on reproductive performance of women with recurrent endometriosis: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:1074–1082.
- Vercellini P, Giussy B, Somigliana E, Bianchi S, Abbiati A, Fedele L. Comparison of contraceptive ring and patch for the treatment of symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2010;93:2150–2161.
- Vercellini P, Crosignani P, Somigliana E, Viganò P, Frattaruolo MP, Fedele L. Waiting for Godot: a commonsense approach to the medical treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2011;26:3–13.
- Vercellini P, De Matteis S, Somigliana E, Buggio L, Frattaruolo MP, Fedele L. Long-term adjuvant therapy for the prevention of postoperative endometrioma recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:8–16.
- Wright J, Lotfallah H, Jones K, Lovell D. A randomized trial of excision versus ablation for mild endometriosis. *Fertil Steril* 2005;83:1830–1836.
- Wykes CB, Clark TJ, Khan KS. Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. *Brit J Obstet Gynaecol* 2004;111:1204–1212.
- Yeung P Jr, Sinervo K, Winer W, Albee RB Jr. Complete laparoscopic excision of endometriosis in teenagers: is postoperative hormonal suppression necessary? *Fertil Steril* 2011;95:1909–1912.
- Yu HT, Huang HY, Soong YK, Lee CL, Chao A, Wang CJ. Laparoscopic ovarian cystectomy of endometriomas: surgeons' experience may affect ovarian reserve and live-born rate in infertile patients with in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;152:172–175.
- Zhu X, Proctor M, Bensoussan A, Wu E, Smith CA. Chinese herbal medicine for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD005288.
- Zhu X, Hamilton KD, McNicol ED. Acupuncture for pain in endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;9:CD007864.

Приложение

Участники World Endometriosis Society Montpellier Consortium: M.S. Abrao, G.D. Adamson, C. Allaire, V. Amelung, E. Andersson, C. Becker, K.B. Birnbaerdal, D. Bush, B. de Bie, K. Chwalisz, H. Critchley, T. D'Hooghe, G. Dunselman, J.L.H. Evers, C. Farquhar, T. Faustmann, A. Forman, J. Fourquet, I. Fraser, L. Giudice, S. Gordts, H. Guidone, S.W. Guo, D. Healy, B. Hedon, J. Hulkkonen, L. Hull, L. Hummelshoj, N.P. Johnson, M. Just, L. Kiesel, A. Lam, C. Lynam, L. Mettler, C. Miller, H. North, R. Pai, C. Petta, L. Prentice, S. Reilly, F. Reis, E. Rolla, L. Rombauts, K.W. Schweppe, T. Seckin, K. Sharpe-Timms, D. Shepperson Mills, S. Singh, D. Soriano, M. Stafford-Bell, P. Stratton, R. Taylor, J. Tsaltas, J. Veit and P. Vercellini P. Stratton, R. Taylor, J. Tsaltas, J. Veit and P. Vercellini.