



Исследования и ведение женщин с эндометриозом (The investigation and management of endometriosis)

1. Цель методической рекомендации

Целью методической рекомендации является предоставление современной информации о диагностике и лечения эндометриоза, основанной на имеющихся доказательствах.

2. Введение

Эндометриоз обозначается, как наличие эктопической эндометриоидной ткани, которая вызывает хроническую воспалительную реакцию. Заболевание чаще всего встречается у женщин репродуктивного возраста. Заболевание одинаково часто встречается во всех этнических и социальных группах. Симптомы эндометриоза существенно влияют на качество жизни. Встречаются также асимптоматические случаи эндометриоза.

Лечение должно проводиться в индивидуализированном порядке, принимая во внимание проблему в общем, включая воздействие проблемы и ее лечения на качество жизни. Болевой синдром может присутствовать несмотря на проводимое лечение. Это может указывать на аденомиоз, интерстициальный цистит и спазм мышц тазового дна. В данном случае необходим мультидисциплинарный подход. При проведении лечения необходимо вовлекать женщину в процесс принятия решения о методах лечения, важно быть гибким в диагностическом и терапевтическом мышлении, сохранять хорошие отношения с женщиной и при необходимости спрашивать совета у более опытных коллег.

3. Идентификация и оценка фактов

Это руководство было разработано в соответствии со стандартной методологией для клинических руководств. Библиотека Кохрейна (включая базу данных систематических ревью, DARE и реестр исследований EMBASE), TRIP, Medline and PubMed (электронные базы данных) были просмотрены для поиска РКИ относящихся к вопросу. Поиск был ограничен статьями опубликованными на английском языке между январем 2000 и апрелем 2006 годов. Последние документы по консенсусу также подверглись изучению. Базы данных были просмотрены с использованием комбинации терминов MeSH и ключевых слов «эндометриоз», «эндометриоз, диагноз», «эндометриоз, медикаментозное лечение», «эндометриоз, осложнения», «эндометриома», «эндометриоз, хирургия».

Руководство «Диагностика и лечение эндометриоза», выпущенное специальной группой по эндометриозу Европейского сообщества репродукции человека и эмбриологии (*The Diagnosis and Treatment of Endometriosis*, produced by the European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE)).¹ ESHRE руководство обновляется постоянно и может быть найдено на www.endometriosis.org/guidelines.html. ESHRE руководство было разработано без систематического обзора опубликованной литературы и основано на обзорах журналов, таких как *Clinical Evidence* (*Клиническое Доказательство*).² Определения типов доказательности, использованные в данном руководстве, исходят из агентства США по исследованию и качеству медицинской помощи. Рекомендации, по возможности, основаны и однозначно связаны с подтверждающими их экспериментальными данными. Сферы, испытывающие нехватку экспериментальных данных освещаются и аннотируются, как «вопросы хорошей практики».

4. Локализация и симптомы эндометриоза

Самыми частыми органами, поражаемыми при эндометриозе являются органы малого таза и перитонеум. Иногда в процесс вовлекается кишечник и легкие. Болезнь может быть разной степени тяжести-начиная от нескольких, маленьких поражений на нормальных органах таза, до больших эндометриоидных кист (эндометриома). Возможно развитие обширного фиброза на маточно-сакральных лигаментах и развитие спаек, нарушающих анатомию таза. При определении тяжести заболевания в настоящее время используется классификационная система Американского Общества Репродуктивной Медицины.³

Поражения при эндометриозе варьируют от белесоватых поражений до черных, коричневых и синеватых кист, содержащих старые кровоизлияния, которые находятся внутри мест фиброза. Часты также атипические поражения, включая «красные» импланты (петехиальные, васкулярные, полипоидные, геморрагические) и серозные или прозрачные везикулы. Иногда наблюдается бело-рубцовые поражения брюшины малого таза вследствие фиброза и желтовато-коричневая окраска перитонеума. Не существует корреляции между такими системами и типом или тяжестью симптомов боли.

Эндометриомы чаще всего содержат коричневатую вязкую жидкость, напоминающую шоколад. Такие кисты часто плотно спаяны с перитонеумом и яичниковой ямкой. Фиброз при этом может вовлекать маточные трубы и кишечник. Глубоко инфильтрирующие эндометриомы часто проникают на глубину 5мм в перитонеум и вовлекают маточно-сакральные связки, влагалище, кишечник и мочеточники. Глубина инфильтрации часто связана с выраженностью симптомов.⁴⁻⁶

Тяжелые случаи эндометриоза должны направляться в специализированные отделения, находиться под наблюдением мультидисциплинарной команды и при необходимости должна проводится лапароскопическое хирургическое вмешательство.



5. Диагноз

5.1 *Какие симптомы, как правило, связаны с эндометриозом?*

Для эндометриоза характерно наличие следующих симптомов:



- **выраженная дисменорея**
- **глубокая диспареуния**
- **хроническая боль в области живота**
- **боль при овуляции**
- **циклические и перименструальные симптомы, (кишечник и мочевого пузырь) с/без патологического кровотечения и болезненности**
- **бесплодие**
- **хроническая слабость**
- **дисхезия (боль при дефекации).**

Поскольку значительная пропорция женщин с эндометриозом не имеет никаких симптомов, постановка диагноза основываясь только на одном или нескольких вышеперечисленных признаках не является продуктивной. К тому же эти симптомы могут быть связаны с другими проблемами, связанными с заболеваниями кишечника и воспалительных заболеваний малого таза. Установление диагноза основываясь только на данных симптомов не всегда возможно. Часто с выявления первого симптома до установки окончательного диагноза проходит 12 лет.⁷⁻⁹

5.2 Когда в менструальном цикле клиническое обследование наиболее надежно для диагностических целей?

Глубокие поражения лучше всего выявляются при клиническом исследовании во время менструации.



При болезненности в области малого таза, фиксированной матки (в ретрофлексию), болезненных маточно-сакральных связках или увеличенных яичниках возможно подозревать наличие эндометриоза. Хотя данные признаки могут также отсутствовать. Диагноз является более точным при отчетливом пальпировании инфильтратов на поверхности маточно-сакральных связок или в Дугласовом пространстве, а также визуальное обнаружение инфильтратов во влагалище или на шейке матки. При согласии пациентки предпочтительнее проведение исследования во время менструации.

Уровень
доказательности
III

5.3 Что является "золотым стандартом" в плане диагностического теста?

Золотым стандартом диагностики эндометриоза является проведение лапароскопии, кроме тех случаев, когда инфильтраты визуализируются во влагалище или где-нибудь еще.



Хорошим хирургическим приемом является использование щипцов для мобилизации органов через дополнительный порт и пальпация органов на обнаружение инфильтратов. Необходима точная документация вида, размера и глубины поражения. Желательно записывать на видео все детали проводимой операции.



Лапароскопия является золотым стандартом диагностического теста в клинической практике. Мета-анализ, сравнивающий ценность лапароскопии по сравнению с гистологическим анализом (10% возможность эндометриоза) показал, что положительное лапароскопическое исследование увеличивает возможность обнаружения заболевания на 32% (95% CI 21–46%), а негативный ответ при лапароскопии снижает возможность наличия эндометриоза до 0.7% (95% CI 0.1–5.0%).¹¹ Несмотря на то, что диагностическая лапароскопия связана с 3% риском развития несущественных осложнений, таких, как тошнота и боль в области плеча, а риск серьезных осложнений, таких, как перфорация кишечника, поражение сосудов составляет 0.6/1000 и 1.8/1000.^{12,13} Недостаточно доказательств для рекомендации определенного временного промежутка для проведения исследования, хотя не рекомендуется проведение исследования в течении первых трех месяцев после начала гормонотерапии для избежания неправильного диагноза.¹⁴

Систематический обзор
диагностических тестов

Все классификационные системы эндометриоза являются субъективными и плохо коррелируют с болевым синдромом. Они могут быть ценными для прогноза бесплодия и лечения.^{15,16} При лапароскопии глубокие поражения могут быть представлены как поверхностные инфильтраты, что может привести к недооценке тяжести болезни.¹⁷

Уровень
доказательности
III

5.4 Является ли гистологическое подтверждение необходимо?

Положительная гистология подтверждает наличие эндометриоза, отрицательный диагноз не исключает диагноза. Недостаточно доказательств для рекомендации проведения гистологического исследования при наличии поражения только в области брюшины малого таза.



Визуальное исследование является удовлетворительным, хотя желательно провести гистологическое исследование хотя бы одного инфильтрата. При больших эндометриомах (более 3см) и глубоких инфильтратах проведение гистологического исследования необходимо для исключения злокачественных новообразований.



5.5 Насколько надежны ультразвуковые изображения для диагностических целей?

Проведение трансвагинального УЗИ имеет ограниченную диагностическую ценность по сравнению с лапароскопией, хотя исследование является ценным для обнаружения яичниковых эндометриом.



Точность трансвагинального УЗИ была оценена в систематическом обзоре 7 относящихся к вопросу исследований, в которых трансвагинальное УЗИ использовалось с целью обнаружения эндометриом.¹⁸ Позитивная предсказательная способность варьировала от 7.6 до 29.8, а отрицательная от 0.12 до 0.4. УЗИ может использоваться также для диагностики поражения мочевого пузыря и прямой кишки. На сегодняшний день недостаточно доказательств для рекомендации использования МР метода для диагностики или исключения эндометриоза сравнению с лапароскопией.

Систематический обзор диагностических тестов

5.6 Насколько надежны измерения СА125 в сыворотке для диагностических целей?

При эндометриозе может повышаться уровень СА125 в плазме. Хотя, по сравнению с лапароскопией, измерение СА125 не является ценным диагностическим методом.



Повышение уровня СА125 является характерным для злокачественных новообразований яичников, но может быть также связано и с эндометриозом. Был проведен мета-анализ 23 исследований,¹⁹ в которых проводилось измерение СА125 при эндометриозе (хирургически подтвержденным). Общая чувствительность составила только 28%, а специфичность 90% для всех стадий заболевания. При среднетяжелой и тяжелых формах эндометриоза чувствительность составила 47%, а специфичность 89% (что соответствует вероятности соотношения поднятого уровня 4.3).

Систематический обзор диагностических тестов

6. Эмпирическое лечение болевого синдрома вне наличия окончательного диагноза

Если женщина желает получить лечение болевого синдрома, указывающего на возможность наличия эндометриоза, до подтверждения диагноза, желательно проводить гормонотерапию, направленную на уменьшение менструального кровотечения.



Эмпирическое лечение болевого синдрома, указывающего на возможность наличия эндометриоза, до подтверждения диагноза, включает консультирование, адекватную анальгезию, применение прогестогенов или комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Неизвестно, необходимо ли применение КОК в постоянном, прерывистом или трициклическом режиме. Возможно также применение агонистов гонадотропного релизинг

гормона, хотя такое лечение является более дорогостоящим и при его применении чаще наблюдается развитие побочных эффектов и проблем с плотностью костной ткани.

7. Медицинское лечение боли, связанной с эндометриозом

7.1 *Насколько эффективны нестероидные противовоспалительные препараты для лечения болей, связанных с эндометриозом?*

Существуют противоречивые доказательства об эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов (в особенности напроксена) для лечения болевого синдрома, связанного с эндометриозом.

A

Для женщин, не желающих проведения гормонального лечения анальгезия и комплементарная медицина являются хорошей альтернативой. Эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов оценена всего в нескольких РКИ. В недавно проведенный мета-анализ²⁰ было включено всего одно исследование: сравнение напроксена с плацебо, где не было выявлено положительного анальгетического эффекта (OR 3.27, 95% CI 0.61–17.69) у женщин с эндометриозом.²¹ Важно учитывать существенные побочные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов, включая язву желудка и ановуляторный эффект при приеме в середине цикла. Могут быть эффективными другие анальгетики, хотя недостаточно доказательств для предоставления рекомендаций.

Уровень
доказатель-
ности
Ia

Супрессия овариальной функции в течении 6 месяцев уменьшает боль, связанную с эндометриозом.

A

Часто наблюдается рецидив симптомов после отмены лечения.

B

Исследованные гормональные препараты (КОК, даназол, гестринон, медрогестерон ацетат и агонисты гонадотропного рилизинг гормона) являются одинаково эффективными, хотя различаются по цене и выраженности побочных эффектов.^{22–27} Некоторые побочные эффекты ограничивают их долговременное использование из-за развития непереносимости.

Уровень
доказатель-
ности
Ia

Возможно, гормональное лечение не воздействует на первичные биологические механизмы, ответственные за развитие болезни. Иногда также наблюдается отсутствие эффекта лечения. В ретроспективном исследовании после гормонального лечения, среднее время рецидива боли было 6.1 месяцев при применении даназола и 5.2 месяцев при применении агонистов гонадотропного рилизинг гормона.²⁸

Уровень
доказатель-
ности
III

Существуют пилотные данные о том, что ингибитор ароматазы, летрозол может быть эффективным для лечения болевого синдрома при эндометриозе, хотя его применение связано со значительным снижением минеральной плотности костей.²⁹

7.3 *Есть ли роль для левоноргестрел-содержащих внутриматочных средств?*

Применение левоноргестрел-содержащих внутриматочных средств снижает боль, связанную с эндометриозом.

A

В систематическом обзоре были оценены два РКИ и три проспективных наблюдательных исследований (малого размера и гетерогенной группы пациентов).³⁰ Несмотря на это, доказательства свидетельствуют, что применение данного метода лечения эффективно купирует боль,^{31,32} и эффект продолжается в течение 3-х лет.³³

7.4 Как долго должно быть продолжено лечение?

Продолжительность лечения зависит от препарата, ответа на лечение и наличие побочных эффектов.



Продолжительность терапии ограничено для некоторых лекарственных препаратов и побочные эффекты отличаются друг от друга. Это факторы, которые определяют выбор женщиной лечения. Возможно применение КОК и Депо-Провера в течение долгого периода времени, а применение даназола и агонистов гонадотропного рилизинг гормона ограничено 6 месяцами, хотя одно РКИ свидетельствует о том, что лечение в течение 3 месяцев агонистами гонадотропного рилизинг гормона может быть также эффективным, как и 6 месяцев в плане облегчения боли.³⁴ Применение агонистов гонадотропного рилизинг гормона ограничено из-за возможной потери 6% минеральной плотности костной ткани в течение первых 6 месяцев, что не всегда может быть полностью обратимым. Даназол напротив, вызывает увеличение минеральной плотности костной ткани.

7.5 Может ли при принятии агонистов гонадотропного рилизинг гормона потеря минеральной плотности костной ткани быть предотвращена с помощью 'add-back' терапии?

Применение агонистов гонадотропного рилизинг гормона с добавлением эстрогенов или прогестерона выявляет защитный эффект по отношению к костной ткани во время лечения и в течение 6 месяцев по окончании лечения.



При проведении данного типа лечения применяются ('add-back' терапия) как эстрогены и прогестины в низких дозах, так и тиболон (синтетический стероид, который имеет похожее действие с эстрогеном и прогестероном в организме). Мета-анализ, сравнивающий данный тип лечения с лечением только агонистами гонадотропного рилизинг гормона в течение 6 месяцев выявил, что минеральная плотность костей намного выше у женщин первой группы (SD -0.49, 95% CI - 0.77 to -0.21).³⁵ В данной группе также реже наблюдались побочные эффекты, связанные с гипоэстрогенным эффектом. Протективный эффект не был выражен при применении только прогестинов. Не существует доказательств эффективности применения кальций-регуляторных препаратов.

Неизвестно, насколько долго можно применять данный вид лечения. Исследования показали, что лечение в течение 2-х лет является эффективным с целью снижения болевого синдрома и безопасным по отношению к снижению минеральной плотности костной ткани.³⁵ Однако, серьезное внимание следует уделять использованию агонистов гонадотропного рилизинг гормона у женщин, которые, возможно, не достигли своей максимальной плотности костной ткани.

8. Преоперативная оценка

8.1 Какие исследования рекомендуется проводить для оценки степени тяжести болезни?

При клинической картине наличия глубоких инфильтратов эндометриоза, должно исследоваться вовлечение в процесс мочеточников, мочевого пузыря и кишечника. Должно быть проведено МР или УЗИ исследование. (трансректальное, трансвагинальное и/или ренальное) с или без внутривенной урографии, рентгенографии с барием, чтобы получить представление о многоочаговости болезни.



8.2 Что следует делать при подозрении на эндометриому

При подозрении на эндометриому яичника необходимо следовать указаниям методической рекомендации по ведению злокачественных новообразований яичника.



Примером Инструкцию по этой теме является рекомендация Шотландской Межуниверситетской Сети (the Scottish Intercollegiate Network Guideline) по эпителиальному раку яичников.³⁶

8.3 Как следует вести больных с подозрением на серьезную / глубоко проникающую форму эндометриоза?

Ведение тяжелых форм с глубокой инфильтрацией должно быть комплексным. Многие органы могут быть вовлечены. Обычно необходимо проведение хирургического лечения. Если болезнь такой тяжести заподозрена, наилучшим будет направление женщины в специализированный центр, где необходимая экспертиза будет ей доступна с вовлечением мультидисциплинарного подхода к лечению, высокой сложности лапароскопическая хирургия и лапоротомия.



9. Хирургическое лечение болевого синдрома при эндометриозе

9.1 Когда следует рассматривать хирургическое лечение?

Идеальной практикой является хирургическая диагностика и хирургическое лечение эндометриоза



В зависимости от тяжести болезни идеальной практикой является хирургическая диагностика и хирургическое лечение эндометриоза при наличии информированного согласия.^{15,37–39}

9.2 Облегчает ли боль хирургическое лечение?

Абляция эндометриоидных инфильтратов снижает болевой синдром по сравнению с проведением только диагностической лапароскопии.



Данный вопрос исследовался в двух двойных-слепых исследованиях, хотя второе исследование не было включено в Кохрановский обзор.⁴⁰ В первом РКИ сравнивался эффект лазерной абляции эндометриоидных поражений (минимальная и легкая форма) плюс абляция маточного нерва при лапароскопии с целью снижения болевого синдрома по сравнению с диагностической лапароскопией.⁴¹ При наблюдении в течении последующих 6 месяцев, у 63% пациентов наблюдалось улучшение в отношении болевого синдрома, по сравнению с 23% в группе, не получившей лечения. Исход был наилучшим у женщин с минимальной формой эндометриоза.

В другом РКИ, женщины на всех стадиях заболевания были рандомизированы в группу диагностической процедуры или инцизионной хирургии сначала, а затем спустя 6 месяцев была проведена повторная лапароскопия с целью лечением оставшегося эндометриоза.⁴² 80% женщин (по сравнению с 32%) отметили как улучшение симптоматики после первичной инцизионной хирургии по сравнению с плацебо, как и общее улучшение качества жизни. Спустя 12 месяцев после лечения, женщины обеих групп отметили значительное улучшение параметров боли (кроме дисхезии) по сравнению с первыми 6 месяцами.

Несмотря на то, что данные из РКИ по данному вопросу ограничены, данное лечение является эффективным для многих женщин. Клинический опыт показывает, что рецидив болевого синдромов часто связан с неполным иссечением эндометриоидных инфильтратов, а возможно и с изначально другой этиологией болевого синдрома.

Уровень
доказательности
Ia

Уровень
доказательности
III

9.3 Сnižает ли абляция маточного нерва болевой синдром?

Абляция маточного нерва не снижает болевого синдрома, связанного с эндометриозом.



Не существует доказательств эффективности одновременной абляции маточного нерва при проведении лечебной лапароскопии.⁴³ Абляция маточного нерва сама по себе также не влияет на выраженность дисменореи при эндометриозе.⁴⁴

Уровень
доказатель-
ности
Ib

При неимении эффекта при проведении консервативной лапароскопии, возможно проведение пресакральной неврэктомии, особенно при тяжелой форме дисменорей, хотя доказательства являются недостаточными.⁴⁴

9.4 Какова роль более радикального хирургического вмешательства?

Боль при эндометриозе может быть купирована удалением всех инфильтратов при тяжелой инфильтративной форме болезни.



При проведении гистерэктомии необходимо удалить все эндометриозные поражения одновременно.⁴⁵ При удалении придатков удается уменьшить боль и уменьшить необходимость проведения повторной хирургии.⁴⁶

9.5 Какова роль гормонального лечения до хирургического вмешательства?

Недостаточно доказательств для поддержки преоперативной и постоперативной гормональной терапии.



Несмотря на то, что гормональная терапия до хирургии улучшает течение заболевания, нет убедительных доказательств для проведения гормональной терапии до хирургического лечения с целью улучшения болевого синдрома.⁴⁷

По сравнению с проведением только хирургического лечения или хирургией вместе с плацебо, постоперационное гормональное лечение незначительно снижает рецидив боли в течении 12 и 24 недель и не имеют эффекта на рецидив болезни.⁴⁷

Уровень
доказатель-
ности
Ia

В небольшом РКИ применение левоноргестрел-содержащих внутриматочных средств после лапароскопической хирургии для болей, связанных с эндометриозом, значительно уменьшило риск последующей умеренно-тяжелой дисменореи при последующем обследовании через 1 год.⁴⁸

9.6 Какой тип гормональной заместительной терапии должен быть использован после билатеральном удалении придатков?

Идеальная схема лечения для гормональной заместительной терапии после билатеральном удалении придатков не установлена и должна обсуждаться на индивидуальной основе.



Проведение ГЗТ рекомендовано у молодых женщин после билатерального удаления придатков, ввиду общего положительного эффекта и незначительного риска рецидива болезни.⁴⁹ Добавление прогестерона после операции не необходимо, но возможно добавление имеет защитную роль с целью профилактики эффекта эстрогена на оставшиеся ткани. Однако, теоретическая

Уровень
доказатель-
ности
IV

польза профилактики ре-активации заболевания или озлокачествление должно быть сбалансирован с повышенным риском развития рака молочной железы, который считается основанным на действии комбинированного эстрогена и прогестерона комбинированной заместительной гормональной терапии и тиболона.⁵⁰

Уровень
доказатель-
ности
IV

10. Лечение бесплодия, связанного с эндометриозом

10.1 Какова роль гормонального лечения бесплодия связанного с эндометриозом?

Супрессия функции яичника для улучшения фертильности при минимальном или средне тяжелом эндометриозе не эффективна и не назначается при данной ситуации. Нет доказательств эффективности данного лечения при более тяжелых случаях заболевания.

A

Ценность супрессии яичников даназолом, медроксипрогестероном ацетатом или гестриноном по сравнению с плацебо/не проведением лечения было оценено в Кохрановском обзоре.⁵¹ Соотношение шансов для беременности после супрессии овуляции по сравнению с плацебо или не проведением лечения составило 0.74 (95% CI 0.48–1.15). Данные были статистически гомогенными, несмотря на использование разных супрессионных агентов. Соотношение шансов после применения всех препаратов по сравнению с даназолом было 1.3 (95% CI 0.97–1.76). Поэтому нет необходимости проведения супрессии овуляции для лечения вызванного эндометриозом бесплодия.

Уровень
доказатель-
ности
Ia

10.2 Улучшает ли хирургическое вмешательство по поводу минимального эндометриоза частоту наступления беременности?

Абляция эндометриозных инфильтратов вместе с адгезиолизом является эффективным лечением бесплодия, вызванного легкой и средней формой эндометриоза.

A

Данная рекомендация основана на систематическом обзоре и мета-анализе двух одинаковых РКИ сравнивающих лапароскопическую хирургию (плюс/минус адгезиолизис) по сравнению с проведением только диагностической лапароскопии.⁵² Комбинированные данные указывают, что хирургия была эффективной для наступления беременности и частоты рождения детей. (OR 1.64, 95% CI 1.05–2.57). Данные являются недостаточно сильными, поскольку исследование было малочисленным и не выявило пользы лечения. (OR для беременности 0.76, 95% CI 0.31–1.88; живорождение OR 0.85, 95% CI 0.32–2.28).⁵³ В другом, большем исследовании, процент возможности зачатия с повышенным шансом беременности по месяцам в группе лечения был значительно выше. (OR 2.03, 95% CI 1.28–3.24) с частотой беременности свыше 20 недель (OR 1.95, 95% CI 1.18–3.22).⁵⁴ Однако, только голубо-черные очаги были подвергнуты абляции, спайки были разделены (если имелись) и женщины знали о проведенном или не проведенном лечении.

Уровень
доказатель-
ности
Ia

10.3 Улучшает ли хирургическое вмешательство по поводу средне тяжелой формы эндометриоза частоту наступления беременности?

Эффективность хирургического лечения среднетяжелых и тяжелых форм эндометриоза с целью улучшения фертильности неизвестна.

B

По данному вопросу не существует мета-анализов и РКИ. Несмотря на это, исходя из трех исследований, существует обратная связь между тяжестью болезни и частотой спонтанной кумулятивной беременности.^{55–57} после хирургического лечения эндометриоза, хотя статистическая значимость была достигнута только в одном исследовании.⁵⁶

Уровень
доказатель-
ности
III

10.4 Что делать при наличии яичниковых эндометриом?

Лапароскопическая кистэктомия при наличии яичниковых эндометриом предпочтительнее дренирования и коагуляции.

A

При лапароскопической кистэктомии частота рецидива ниже, а частотам улучшения симптоматики выше, чем при дренировании и коагуляции. При данном лечении также повышается частота наступления беременности у субфертильных женщин.⁵⁸

Уровень
доказатель-
ности
Ia

10.5 Какова роль гормонального лечения после хирургического вмешательства?

Гормональное лечение после хирургического вмешательства не имеет позитивного эффекта на частоту наступления беременности.

A

Гормональное лечение в постоперационном периоде не повышает частоту наступления беременности, что подтверждено плацебо-контролируемым исследованием.⁴⁷

Уровень
доказатель-
ности
Ia

10.6 Какова роль промывания маточных труб?

При бесплодии, вызванном эндометриозом, промывание труб повышает частоту наступления беременности.

A

Промывание труб с жирорастворимым компонентами по сравнению с непроведением вмешательств у бесплодных женщин связано со значительным повышением частоты наступления беременности ((Peto OR 3.30, 95% CI 2.00–5.43) и частоту живорождения (Peto OR 2.98, 95% CI 1.40–6.37). Эффект более всего выражен у женщин с эндометриозом: частота беременности: (Peto OR 6.76, 95% CI 2.14–21.35) и живорождения (Peto OR 5.17, 95% CI 1.55–17.23).⁵⁹

Уровень
доказатель-
ности
Ib

11. Ассистированные репродукционные технологии (АРТ) при эндометриозе

11.1 Увеличивает ли проведение внутриматочной инсеминации частоту наступления беременности?

Проведение внутриматочной инсеминации при минимальной и легкой форме эндометриоза увеличивает частоту наступления беременности.

A

Эта рекомендация основана на руководстве «Фертильность: оценка и лечение людей с проблемами фертильности» (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health guidance *Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems*), который выявил два РКИ с непоследовательными результатами. Первое исследование выявило, что проведение внутриматочной инсеминации вместе с лечением гонадотропинами значительно увеличивает частоту живорождения по сравнению с непроведением лечения (26% v. 8%; RR 3.3, 95% CI 1.2 to 9.4).⁶⁰ Второе исследование не показало преимущества данного лечения по сравнению с выжидательной тактикой (29% v. 20%; OR 1.5, 95% CI 0.5 to 4.0).⁶¹ Комбинированный относительный риск для живорождения составил 2.3 (95% CI 1.1 to 4.6).

Уровень
доказатель-
ности
Ib

11.2 Показано ли ЭКО?

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) является лечением выбора при наличии трубного фактора, а также и мужского фактора бесплодия и при безуспешности других методов лечения.



Мета-анализ опубликованных исследований показал, что частота наступления беременности у женщин с эндометриозом ниже при экстракорпоральном оплодотворении, по сравнению с трубным фактором бесплодия.⁶² Хотя, эндометриоз не имеет отрицательного влияния на исход беременности.⁶³

Уровень
доказатель-
ности
III

11.3 Какова роль хирургического лечения до ЭКО?

До проведения экстракорпорального оплодотворения рекомендовано хирургическое иссечение овариальных эндометриом диаметром более 4 см



По данному вопросу не существует РКИ. Несмотря на это, иссечение эндометриом данного диаметра снижает риск инфицирования, улучшает доступ к созревшим фолликулов, улучшает яичниковый ответ и является профилактикой прогрессирования эндометриоза. Женщину нужно проинформировать о риске снижения овариальной функции после проведения хирургии,^{64,65} а также о возможности проведения овариэктомии. Решение должно быть пересмотрено при наличии хирургического лечения яичников в анамнезе.

11.4 Какова роль гормонального лечения до ЭКО?

Лечение агонистами гонадотропного рилизинг гормона за 3–6 месяца до проведения экстракорпорального оплодотворения повышает частоту наступления клинической беременности.



В кохрановском обзоре 3-х РКИ было выявлено, что лечение женщин с эндометриозом агонистами гонадотропного рилизинг гормона за 3–6 месяцев до проведения экстракорпорального оплодотворения значительно повышало частоту наступления беременности (OR 4.28, 95% CI 2.00–9.15) по сравнению с контрольной группой.⁶⁶ Хотя, данные основаны на одном правильно организованном РКИ и требуется дальнейшее исследование данного вопроса.

Уровень
доказатель-
ности
Ia

12. Как справляться с болью

12.1 Какова роль комплементарной медицины?

Неизвестна роль комплементарной медицины в купировании боли при эндометриозе.



Существуют данные 2-х систематических обзоров о том, что акупунктура, витамин B1 и магnezия помогают в лечении дисменореи. (Wilson ML, Proctor ML) Одно РКИ показало, что применение витамина E улучшает симптоматику дисменорей, при чем снижается кровопотеря.⁶⁹ Неизвестно, является ли такое лечение эффективным в случае эндометриоза, связанного с дисменореей.

Уровень
доказатель-
ности
IV

Многие женщины с эндометриозом отмечают, что применение комплементарных методов медицины, таких, как гомеопатия, рефлексология, традиционная китайская медицина и травяное лечение купируют боль при эндометриозе. Хотя нет никаких доказательств из РКИ, что эти методы эффективны, они не должны быть исключены, если женщина чувствует, что они помогают в плане облегчения боли и улучшения качества жизни и работы вместе с более традиционными средствами.

13. Стандарты для аудита

1. Документация локализации, тяжести эндометриоза.
2. Частота гистологического подтверждения эндометриом и глубоко инфильтрирующего заболевания.
3. Документация о консультации о медикаментозном лечении эндометриоза.
4. Документация о консультации о оперативном лечении эндометриоза.
5. Частота хирургических осложнений.

Библиография

1. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, *et al.* ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:2698–704.
2. Farquhar C. Endometriosis. *Clin Evid* 2003;(10):2079–91.
3. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997;67:817–21.
4. Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, Barakat H, Vieira M, Breart G. Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. *Hum Reprod* 2003;18:760–6.
5. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991;55:759–65.
6. Porpora MG, Koninckx PR, Piazze J, Natili M, Colagrande S, Cosmi EV. Correlation between endometriosis and pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6:429–34.
7. 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.
8. Hadfield R, Mardon H, Barlow D, Kennedy S. Delay in the diagnosis of endometriosis: a survey of women from the USA and the UK. *Hum Reprod* 1996;11:878–80.
9. Husby GK, Haugen RS, Moen MH. Diagnostic delay in women with pain and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:649–53.
10. 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.
11. Wykes CB, Clark TJ, Khan KS. Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. *BJOG* 2004;111:1204–12.
12. Harkki-Siren P, Sjoberg J, Kurki T. Major complications of laparoscopy: a follow-up Finnish study. *Obstet Gynecol* 1999;94:94–8.
13. Chapron C, Querleu D, Bruhat MA, Madelenat P, Fernandez H, Pierre F, *et al.* Surgical complications of diagnostic and operative gynaecological laparoscopy: a series of 29,966 cases. *Hum Reprod* 1998;13:867–72.
14. Evers JL. The second-look laparoscopy for evaluation of the result of medical treatment of endometriosis should not be performed during ovarian suppression. *Fertil Steril* 1987;47:502–4.
15. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, Barakat H, Dousset B, Pansini V, *et al.* Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Hum Reprod* 2003;18:157–61.
16. D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med* 2003; 21:243–54.
17. Koninckx PR, Oosterlynck D, D'Hooghe T, Meuleman C. Deeply infiltrating endometriosis is a disease whereas mild endometriosis could be considered a non-disease. *Ann N Y Acad Sci* 1994;734:333–41.
18. Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D, Golding S, Kennedy S. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:630–4.
19. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, Bongers MY, van-der VF *et al.* The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a metaanalysis. *Fertil Steril* 1998;70:1101–18.
20. Allen C, Hopewell S, Prentice A, Allen C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4): CD004753.
21. Kauppila A, Ronnberg L. Naproxen sodium in dysmenorrhoea secondary to endometriosis. *Obstet Gynecol* 1985;65:379–83.
22. Moore J, Kennedy SH, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001019.
23. Prentice A, Deary AJ, Goldbeck WS, Farquhar C, Smith SK. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000346.
24. Prentice A, Deary AJ, Bland E. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD002122.
25. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD000068.
26. 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.
27. 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(2):314–325.
28. Miller JD, Shaw RW, Casper RF, Rock JA, Thomas EJ, Dmowski WP, *et al.* Historical prospective cohort study of the recurrence of pain after discontinuation of treatment with danazol or a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1998;70:293–6.
29. 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.
30. Varma R, Sinha D, Gupta JK. Non-contraceptive uses of levonorgestrel-releasing hormone system (LNG-IUS): a systematic enquiry and overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;125:9–28.
31. Vercellini P, Aimi G, Panazza S, De GO, Pesole A, Crosignani PG. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhoea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 1999;72:505–8.
32. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa E, Silva JC, Podgaec S, *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.

33. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Hum Reprod* 2005;20: 789–93.
34. Hornstein MD, Yuzpe AA, Burry KA, Heinrichs LR, Buttram VLJ, Orwoll ES. Prospective randomized double-blind trial of 3 versus 6 months of nafarelin therapy for endometriosis associated pelvic pain. *Fertil Steril* 1995;63:955–62.
35. Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, Breeze A. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001297.
36. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Epithelial Ovarian Cancer: A National Clinical Guideline*. No. 75. Edinburgh: SIGN; 2003 [www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/75/index.html].
37. 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.
38. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Bettoni G, Gotsch F. Long-term follow-up after conservative surgery for rectovaginal endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1020–4.
39. Redwine DB, Wright JT. Laparoscopic treatment of complete obliteration of the cul-de-sac associated with endometriosis: long-term follow-up of en bloc resection. *Fertil Steril* 2001;76:358–65.
40. Jacobson TZ, Barlow DH, Garry R, Koninckx P. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD001300.
41. 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.
42. 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.
43. Sutton C, Pooley AS, Jones KD, Dover RW, Haines P. A prospective, randomized, double-blind controlled trial of laparoscopic uterine nerve ablation in the treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Gynaecol Endosc* 2001;10:217–22.
44. Proctor M, Latthe P, Farquhar C, Khan K, Johnson N, Proctor M. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD001896.
45. Lefebvre G, Allaire C, Jeffrey J, Vilos G, Arneja J, Birch C, et al. Sclincal guidelines. Hysterectomy. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24:37–61.
46. Namnoum AB, Hickman TN, Goodman SB, Gehlbach DL, Rock JA. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertil Steril* 1995;64:898–902.
47. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD003678.
48. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2003;80:305–9.
49. Matorras R, Elorriaga MA, Pijoan JI, Ramon O, Rodriguez-Escudero FJ. Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2002;77:303–8.
50. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–27.
51. Hughes E, Fedorkow D, Collins J, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD000155.
52. Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR, Olive D, Farquhar C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD001398.
53. 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.
54. 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.
55. Guzik DS, Silliman NP, Adamson GD, Buttram VCJ, Canis M, Malinak LR, et al. Prediction of pregnancy in infertile women based on the American Society for Reproductive Medicine's revised classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1997;67:822–9.
56. Osuga Y, Koga K, Tsutsumi O, Yano T, Maruyama M, Kugu K, et al. Role of laparoscopy in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53(Suppl 1):33–9.
57. Adamson GD, Hurd SJ, Pasta DJ, Rodriguez BD. Laparoscopic endometriosis treatment: is it better? *Fertil Steril* 1993;59:35–44.
58. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W, Garry R. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD004992.
59. Johnson NP, Vandekerckhove P, Watson A, Lilford R, Harada T, Hughes E. Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD003718.
60. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems*. London: NICE; 2004 [www.nice.org.uk/page.aspx?o=cg011NICEguideline].
61. Fedele L, Bianchi S, Marchini M, Villa L, Brioschi D, Parazzini F. Superovulation with human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a controlled randomized study. *Fertil Steril* 1992;58:28–31.
62. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77:1148–55.
63. Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment. *Lancet* 1996;348:1402–6.
64. Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J, Zuniga V, Giles J, Arici A, et al. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. *Fertil Steril* 2004;81: 1194–7.
65. Somigliana E, Ragni G, Benedetti F, Borroni R, Vegetti W, Crosignani PG. Does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cysts significantly affect ovarian reserve? Insights from IVF cycles. *Hum Reprod* 2003;18:2450–3.
66. 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.
67. Wilson ML, Murphy PA. Herbal and dietary therapies for primary and secondary dysmenorrhoea (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3): CD002124.
68. Proctor ML, Smith CA, Farquhar CM, Stones RW. Transcutaneous electrical nerve stimulation and acupuncture for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD002123.
69. Ziaei S, Faghihzadeh S, Sohrabvand F, Lamyian M, Emamgholy T. A randomised placebo-controlled trial to determine the effect of vitamin E in treatment of primary dysmenorrhoea. *BJOG* 2001;108:1181–3.

Приложение

Доказательства, используемые в данном пособии, распределены на категории согласно предлагаемой ниже стандартной схеме.

Классификация уровней доказательности	Градации рекомендации
Ia Доказательства, полученные от мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований.	A Требуется как минимум одно РКИ хорошего общего качества и содержания соответствующего теме данной рекомендации. (Уровни доказательности Ia, Ib)
Ib Доказательства, полученные от как минимум одного рандомизированного контролируемого исследования.	B Требуется доступности хорошего контролируемого клинического исследования но не РКИ по теме рекомендации (Уровни доказательности IIa, IIb, III)
IIa Доказательства, полученные от как минимум одного контролируемого исследования хорошего дизайна без рандомизации.	C Требуется доказательств из отчетов экспертных комитетов или мнения и/или клинический опыт уважаемых авторитетов. Указывает на наименее прямо применяемых клинических исследованиях хорошего качества. (Уровень доказательности IV)
IIb Доказательства, полученные от как минимум одного квази-экспериментального исследования хорошего дизайна.	Наилучшая практика
III Доказательства, полученные от не экспериментальных исследований, таких, как сравнительные исследования, корреляционные исследования и описания случаев.	✓ Рекомендованная наилучшая практика, основанная на клиническом опыте группы, разработавшей рекомендацию.
IV Доказательства, полученные от комитета экспертов или заключение исходящее от клинического опыта уважаемых авторитетов.	

Сокращения и общие комментарии

1. **Клиническая рекомендация** – Клинические методические рекомендации являются "систематически разработанными заявлениями, помогающими клиницистам и пациентам в принятии решения о проведении лечения специфических состояний". Каждое издание методических рекомендаций разработано с использованием стандартной методологии. Детали этого процесса изложены в "Руководстве по разработке рекомендаций" ККАГ. Целью этих рекомендаций не является навязывание определенной тактики диагностики или лечения. Их нужно использовать с учетом конкретных нужд пациента, ресурсов и ограничений, специфичных для каждого медицинского учреждения и обслуживаемого населения. Хотелось бы надеяться, что местные руководители помогут внедрить эти рекомендации в повседневную практику. Рекомендации привлекают внимание к спорным областям клинической практики, требующим дальнейших исследований.
2. **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.** Королевский Колледж Акушеров и Гинекологов, Комиссия, отвечающие за специализированное образование в медицине Великобритании.
3. **Градация медицинских постов в Объединенном Королевстве:**
GMC General Medical Council (Медицинский Совет) – регулирующий и лицензирующий орган для специалистов медицинских профессий в Великобритании.
Consultant – самый высокий пост в системе здравоохранения Великобритании, несущий полную ответственность за работу подчиненных ему коллег. (В данной клинической рекомендации отмечен, как акушер-гинеколог).
SpR specialist registrar – старший медицинский пост выше SHO с полной регистрацией, проходящий высшую специализацию.
SHO senior house officer – старший медицинский пост с полной регистрацией, проходящий специализированную подготовку.
GP PRHO pre-registration house officer – пост доктора, завершившего свое базовое медицинское образование, и работающего в течение первого года с условной регистрацией до получения полной регистрации.
General practitioner – семейный врач, терапевт. Всё население Великобритании имеет регистрацию у семейного врача.
4. **NHS** National Health Service – государственная система здравоохранения Великобритании.
5. **WHO** World Health Organisation – Мировая Организация Здравоохранения, занимающаяся вопросами здоровья.
6. **Confidential Enquiries into Maternal Deaths** – Данные Конфиденциальных Вопросников по Материнской Смертности.
7. Данные, приведенные зеленым шрифтом, указывают на клиническую практику, принятую в Объединенном Королевстве.