

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ლელა თანდაშვილი

ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენა, როგორც მოზრდილთა

ენდომეტრიოზის პრეკურსორი

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი  
დისერტაცია

ხელმძღვანელი: ასოცირებული პროფესორი არსენ გვენეტაძე

თანახელმძღვანელი: პროფესორი ვასილიოს ტანოს

თსუ მედიცინის ფაკულტეტი

რეპროდუქტოლოგიის და მენოპა-გინეკოლოგიის დეპარტამენტი

თბილისი 2023წ

## აბსტრაქტი

ლელა თანდაშვილი\*1, არსენ გვენეტაძე1, ლელა ირემაძე1, ვასილიოს ტანოსი2

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი1;

ნიქოზიის უნივერსიტეტი, სამედიცინო სკოლა და არეტეიო ჰოსპიტალი, ნიქოზია, კვიპროსი2

**საკვანძო სიტყვები:** ახალშობილთა საშვილოსნოს სისხლდენა, რეტროგრადული მენსტრუაცია

**საკითხის აქტუალურობა:** ახალშობილთა საშვილოსნოს სისხლდენა (ასს) საშვილოსნოდან სისხლდენის ყველაზე უგულვებელყოფილი ფორმაა. მიუხედავად იმისა, რომ ხშირად შესამჩნევია, ის მაინც რჩება ყურადღების მიღმა და არ ხდება მისი დოკუმენტურად ასახვა. ასს გვხვდება ახალშობილთა ≈5%-ში და მიჩნეულია მცირე კლინიკური მნიშვნელობის მქონედ. ასს-ს მექანიზმი იგივეა, რაც მენსტრუაციის დროს, ხდება ენდომეტრიუმის დესქვამაცია მოცირკულირე ჰორმონების ზეგავლენით. ღეროვანი უჯრედები კი, რომლებსაც შეიცავს ჩამოფცქვნილი ენდომეტრიუმი, შესაძლოა გამშვებ როლს თამაშობდნენ ენდომეტრიოზის განვითარებაში. ასს-ს ხელახლა მიექცა ყურადღება მხოლოდ 2013წ ივო ბროსენის ნაშრომის გამოქვეყნების შემდეგ, რომლის მიხედვითაც არსებობს კავშირი ასს-ს და მოზრდილთა ენდომეტრიოზს შორის. ასს არ არის განყენებული ფენომენი, ის ასევე შესაძლოა მიუთითებდეს ნაყოფის დისტრესზე, ვინაიდან მისი სიხშირე გაზრდილია ვადაგადაცილებულ ახალშობილებში, პრეკლამფსიის და ნაყოფის ზრდის შეფერხების დროს. 2016წ კი გამოქვეყნდა ენდომეტრიოზის კვლევის მსოფლიო ორგანიზაციის რეკომენდაცია: „სამშობიარო სახლებში უნდა მოხდეს ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენის რეგისტრაცია, როგორც ენდომეტრიოზის პოტენციური ბიომარკერი“.

**კვლევის მიზანი:** კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კორელაციის დადგენა ახალშობილობის პერიოდში საშვილოსნოდან სისხლდენასა და მორფოლოგიურად დადასტურებულ ენდომეტრიოზს შორის.

**მეთოდები:** კვლევა არის პროსპექტული-კითხვარზე დაფუძნებული და რეტროსპექტული. შესწორებული შანსების შეფარდება (odds ratio) და 95% სანდოობის ინტერვალი გამოთვლილია  $\chi$  კვადრატის ტესტის საშუალებით. საშუალოების შედარება მოხდა T ტესტის გამოყენებით.

**პაციენტები:** ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენის შემთხვევები პროსპექტულად შესწავლილია ქ. თბილისის 5 სამშობიარო სახლში 01.10.2016-01.10.2018წწ პერიოდში. 2 წლის განმავლობაში 6000 გოგონა ახალშობილია გამოკვლეული. დროის იმავე პერიოდში გამოკვლეული იყო 500 პაციენტი 17-64წ-მდე ასაკის, რომლებსაც ჩატარებული ოპერაციული მკურნალობის შემდეგ ჰისტომორფოლოგიურად დაუდასტურდათ ენდომეტრიოზი. მიღებული მონაცემები შედარდა საკონტროლო ჯგუფს. საკონტროლო ჯგუფს წარმოადგენდა 350 პაციენტი 17-64წ-მდე ასაკის, რომლებსაც დროის იმავე პერიოდში ჩატარებული ოპერაციული მკურნალობის შემდეგ ჰისტომორფოლოგიურად არ დაუდასტურდათ ენდომეტრიოზი. კვლევა ჩატარდა სპეციალურად მომზადებული კითხვარის საშუალებით.

**შედეგები:** გამოკვლეული 6000 ახალშობილიდან მხოლოდ 141 ახალშობილს დაუდგინდა საშვილოსნოდან სისხლდენის ფაქტი, რაც 2.35% შეადგენს. ასს-ს შემთხვევები ძირითადად გვხვდებოდა მშობიარობის შემდგომ მე-2-7 დღეს, მაგრამ პიკური სიხშირე დაფიქსირდა მე-3 და მე-4 დღეს. გამოიკვეთა ასს-ის გენეტიკური ფაქტორი, რადგან ქალების 55.6%-მა, რომლებსაც თავად ჰქონდათ საშვილოსნოდან სისხლდენა ახალშობილობის პერიოდში, გააჩინეს ახალშობილები საშვილოსნოდან სისხლდენით.

ასს-ს რისკ-ფაქტორი, რაც გამოვლინდა ჩვენს კვლევაში არის გესტაციური ასაკი: რაც უფრო მეტია გესტაციური ასაკი, მით მეტია ასს-ს რისკი. შესაბამისად, ჩვენ მხარს ვუჭერთ თეორიას, რომ ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენა ასახავს ენდომეტრიუმის განვითარების მდგომარეობას დაბადებისას, რადგან ის ძირითადად დაფიქსირდა დროულ და ვადაგადაცილებულ მდედრობითი სქესის ახალშობილებში.

ორსულობის პათოლოგიური მიმდინარეობა (გესტაციური ჰიპერტენზია, პრეეკლამფსია, ნაყოფის ზრდის შეფერხების სინდრომი და ა.შ) სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი

აღმოჩნდა იმ ახალშობილთა დედებში, რომელთაც აღენიშნებოდათ სისხლიანი გამონადენი ( $P < 0.009$ ).

გამოკვლევული 500 ენდომეტრიოზით დაავადებული პაციენტიდან 9-ს აღმოაჩნდა ახალშობილობის პერიოდში სისხლიანი გამონადენი, რაც 1.8%-ს შეადგენს. ხოლო საკონტროლო ჯგუფში, 350 პაციენტიდან, რომელთაც არ აღენიშნებოდათ ენდომეტრიოზი, მხოლოდ 1 პაციენტთან დაფიქსირდა ასს, რაც 0.28%-ს შეადგენს ( $p < 0.044$ ).

**დასკვნა:** ახალშობილის სიცოცხლის პირველ დღეებში საშვილოსნოდან სისხლდენა სტატისტიკურად სარწმუნოდ დადებითად კორელირებს რეპროდუქციული ასაკის ქალთა ენდომეტრიოზთან. თბილისში, ასს-ს გავრცელება შეადგენს 2.35%-ს, რაც შეესაბამება ლიტერატურაში არსებულ სტატისტიკას. გამოიკვეთა ასს-ს გენეტიკური წინასწარგანწყობა და რისკ-ფაქტორი-გესტაციური ასაკი. ორსულობის პათოლოგიური მიმდინარეობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი აღმოჩნდა იმ ახალშობილთა დედებში, რომელთაც აღენიშნებოდათ სისხლიანი გამონადენი.

## Abstract

Lela Tandashvili\*1, Arsen Gvenetadze1, Lela Iremadze1, Vasilios Tanos2

Ivane Javakhishvili Tbilisi State University1; University of Nicosia, Medical School, and Aretaeio Hospital, Nicosia, Cyprus2

**Keywords:** Neonatal uterine bleeding; retrograde menstruation;

**Context:** Neonatal uterine bleeding (NUB) is the most neglected type of uterine bleeding. It occurs in approximately 5% of newborns, and is generally considered to be of little clinical significance. Therefore often noticed neonatal uterine bleeding is seldom recorded. Vaginal bleeding in the immediate post-natal period is, similarly to what happens during a menstrual cycle. Progenitor stem cells present in shedding endometrium may have a role in the pathogenesis of early-onset endometriosis through retrograde neonatal uterine bleeding. NUB is not an innocent phenomenon, it may also indicate fetal distress, as its frequency is increased in premature infants, preeclampsia and fetal growth retardation.

In a report (2016) of a workshop of the WERF one of the new recommendations is the registration of NUB: "the systematic registration of neonatal menstruation should be encouraged in maternity services as a potential biomarker of early-onset endometriosis".

**Study Objective:** To investigate the impact of the occurrence of vaginal bleeding during newborn first days of life with the present condition of the patient diagnosed with endometriosis/adenomyosis.

**Methods:** A prospective questionnaire-based survey and retrospective case-control study was done. Adjusted odds ratios and 95% confidence intervals were calculated using a Chi-Square Tests. Means of two groups were compared with T test.

**Patients:** The frequency of neonatal uterine bleeding was prospectively evaluated among 5 maternity hospitals, in the town of Tbilisi in Georgia between 2016-2018. 6000 female neonates were examined and followed for their first 10 days of life for uterine bleeding. During the same time period, 500 women visited our clinics with histopathological confirmed diagnosis of

endometriosis after surgery were interviewed with special questionnaire. These data were compared with controls.

**Results:** Out of the 500 patients with endometriosis 9 had NUB 1.8%. While out of the 350 patients without endometriosis only 1 had NUB 0.28% ( $p < 0.044$ ). Only 141/6000 neonates 2.35% were diagnosed with NUB. The prevalence of NUB varies considerably between the 2nd and the 7th day postpartum, but peak frequency is on 3 and 4 days. Genetic predisposition for the occurrence of NUB is suspected in our research as 55.6% of women who had NUB as newborns, delivered a baby with NUB themselves. We support theory that neonatal uterine bleeding reflects a state of endometrial development at birth as it occurred mostly at term and in post-term female newborns. The pathological course of pregnancy (gestational hypertension, preeclampsia, fetal growth retardation syndrome, etc.) was found to be statistically significantly higher in mothers of newborns who had uterine bleeding ( $P < 0.009$ ).

**Conclusion:** Vaginal bleeding during newborn first days of life is related with the present condition of the patient diagnosed with endometriosis/adenomyosis. According to our prospective study the risk factor of NUB is gestational age and genetic predisposition for the occurrence of NUB is suspected. The incidence of visible NUB in the area of Tbilisi is 2.35% which conforms the literature.

## სარჩევი

I შესავალი - კვლევითი თემის აქტუალობა.....	9
II ლიტერატურის მიმოხილვა.....	42
III კვლევის მეთოდოლოგია.....	52
IV კვლევის ეთიკის საკითხები.....	70
V კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი.....	71
VI დასკვნები და რეკომენდაციები .....	80
VII გამოყენებული ლიტერატურა ბიბლიოგრაფია.....	81
VIII გამოქვეყნებული ნაშრომების სია.....	103
IX მოხსენებები ნაშრომის თემაზე.....	103
X დანართები.....	105

## გრაფიკები, ილუსტრაციები

1. ილუსტრაცია 1: ენდომეტრიოზის სტადიის დადგენა ამერიკის რეპროდუქტოლოგთა ასოციაციის (rASRM) კლასიფიკაციის მიხედვით.....16
2. ილუსტრაცია 2: ენდომეტრიოზის ბიომარკერები.....24
3. ილუსტრაცია 3: რეტროგრადული მენსტრუაცია.....31
4. ილუსტრაცია 4: ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენა.....45
5. გრაფიკი 1: თბილისში 6000 რანდომულად შერჩეულ ახალშობილში საშვილოსნოდან სისხლდენის გავრცელება.....73
6. გრაფიკი 2: დისმენორეას გავრცელება 141 ახალშობილის დედებში, რომლებსაც დაბადებისას აღენიშნათ სისხლიანი გამონადენი.....74
7. გრაფიკი 3: ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენა ასახავს ენდომეტრიუმის განვითარების მდგომარეობას დაბადებისას.....74
8. გრაფიკი 4: ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენის გამოვლენა დღეების მიხედვით.....75
9. გრაფიკი 5: ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენის გავრცელება 350 პაციენტში, რომლებსაც არ აღენიშნებათ ენდომეტრიოზი .....78
10. გრაფიკი 6: ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენის გავრცელება 500 პაციენტში, რომლებსაც მორფოლოგიურად დაუდასტურდათ ენდომეტრიოზი/ადენომიოზი.....79
11. გრაფიკი 7: ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენის გავრცელება ენდომეტრიოზით დაავადებულ პაციენტებში, რომლებსაც ახალშობილობის პერიოდში თავად აღენიშნებოდათ საშვილოსნოდან სისხლდენა.....79



## შემოკლებები

- ასს-ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენა
- სმი-სხეულის მასის ინდექსი
- NUB-Neonatal Uterine Bleeding
- ESHRE-European Society of Human Reproduction and Embryology
- ESGE- European Society for Gynaecological Endoscopy
- ASPN-აქტიური ეკრანის პლაზმური ნიტრიდირება
- **CA-125** კარბოჰიდრატული ანტიგენი
- rASRM- American Society for Reproductive Medicine
- WERF-World Endometriosis Research Foundation
- WHO-World Health Organization
- OCAC-Ovarian Cancer Association Consortium

# I შესავალი

## პრობლემის აქტუალურობა

ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენა (ასს) საშვილოსნოდან სისხლდენის ყველაზე უგულველყოფილი ფორმაა. ის გვხვდება ახალშობილთა  $\approx 5\%$ -ში და მიჩნეულია მცირე კლინიკური მნიშვნელობის მქონედ<sup>1</sup>. მიუხედავად იმისა, რომ ხშირად შესამჩნევია, ის მაინც რჩება ყურადღების მიღმა და არ ხდება მისი დოკუმენტურად ასახვა (მაგ: ისტორიაში დაფიქსირება). აღსანიშნავია ის ფაქტიც, რომ დაავადებათა კონტროლის ეროვნული ცენტრის მონაცემებით, საქართველოში არ არსებობს ასს-ს შესახებ სტატისტიკა (დანართი 1).

ასს-ს მექანიზმი იგივეა, რაც მენსტრუაციის დროს, ხდება ენდომეტრიუმის დესქვამაცია მოცირკულირე ჰორმონების ზეგავლენით<sup>2,3</sup>. ღეროვანი უჯრედები კი, რომლებსაც შეიცავს ჩამოფცქვნილი ენდომეტრიუმი, შესაძლოა გამშვებ როლს თამაშობდნენ ენდომეტრიოზის განვითარებაში<sup>4</sup>.

ორსულობის მე-3 ტრიმესტრში საშვილოსნოს ყელი მნიშვნელოვან ცვლილებებს განიცდის, იგი საგრძნობლად იზრდება ზომაში საშოს მიმართულებით. დაბადებისას ახალშობილის საშო 4სმ-ია. ახალშობილის საშვილოსნოს ყელი კი 2-2.5სმ<sup>5</sup>. ახალშობილის საშვილოსნოს ყელი გაცილებით დიდია საშვილოსნოს ტანთან შედარებით. ორსულობის 26 კვირის შემდეგ საშვილოსნოს ყელი ამოვსებულია ლორწოთი, რომელსაც გამოყოფს საშვილოსნოს ყელის არხში არსებული ჯირკვლები. არსებობს ჰიპოთეზა, რომ ღეროვანი უჯრედები, რომლებიც გვხვდება ჩამოფცქვნილ ენდომეტრიუმში, სწორედ ამ მიზეზით ვერ გადიან ცერვიკალურ არხს და რეტროგრადულად ხვდებიან მცირე მენჯის ღრუში და შესაძლოა მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ენდომეტრიოზის ადრეულ ასაკში განვითარების პათოგენეზში.

დესქვამირებული ენდომეტრიუმის მცირე ნაწილი, საშვილოსნოს კუმშვითი აქტივობის დახმარებით გადალახავს ლორწოთი ამოვსებულ ცერვიკალურ არხს და გვეკლინება ხილული სისხლდენის სახით.

ცნობილია, რომ ახალშობილის ენდომეტრიუმი შემთხვევათა უმრავლესობაში არის ინდიფერენტულ ან პროლიფერაციის ფაზაში. ინდიფერენტულ ფაზაში არ არის განვითარებული ჯირკვლოვანი შრე და სტრომა. ახალშობილის ენდომეტრიუმს ასეთ შემთხვევაში აქვს კუბოიდური ეპითელიუმი და ვინაიდან არ აქვს ჯირკვლოვანი შრე, არ აღინიშნება საპასუხო რეაქცია დედის ჰორმონებზე. ხოლო  $\approx 5\%$ -ში აღინიშნება სეკრეტორული აქტივობა<sup>6</sup>. მშობიარობის შემდეგ, ესტროგენების კონცენტრაციის მკვეთრი შემცირება იწვევს ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზ-საკვერცხის ღერძის გარდამავალ გააქტიურებას და დეციდუურ პასუხს, რაც მენსტრუაციის წინაპირობაა.

არსებული მონაცემებით შესაძლოა აიხსნას სემპსონის თეორია, მენარხემდე პაციენტებში, რომელიც გულისხმობს, რომ პერიტონეალური ენდომეტრიოზის განვითარებაში მნიშვნელოვან როლს სწორედ რეტროგრადული მენსტრუაცია ასრულებს.

ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენა არ არის განყენებული ფენომენი, ის ასევე შესაძლოა მიუთითებდეს ნაყოფის დისტრესზე, ვინაიდან მისი სიხშირე გაზრდილია ვადაგადაცილებულ ახალშობილებში, პრეეკლამფსიის და ნაყოფის ზრდის შეფერხების დროს<sup>7</sup>.

ასს-ს ხელახლა მიექცა ყურადღება მხოლოდ 2013წ ივო ბროსენის ნაშრომის გამოქვეყნების შემდეგ<sup>8</sup>, რომლის მიხედვითაც არსებობს კავშირი ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენასა და მოზრდილთა ენდომეტრიოზს შორის.

უნდა ავლნიშნოთ ასევე, რომ ენდომეტრიოზის კვლევის მსოფლიო ორგანიზაციის (WERF) 2016წ რეკომენდაცია შემდეგია: „სამშობიარო სახლებში უნდა მოხდეს ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენის რეგისტრაცია, როგორც ენდომეტრიოზის პოტენციური ბიომარკერი“<sup>9</sup>.

ენდომეტრიოზი ჰორმონდამოკიდებული, ქრონიკული, მორეციდივე დაავადებაა, რომლის დროსაც ენდომეტრიუმის უჯრედები ჩაიზრდება და ვითარდება საშვილოსნოს ღრუს გარეთ, სხვადასხვა ორგანოსა და ქსოვილში<sup>10</sup>. ენდომეტრიოზის ასოციაციის მიხედვით ამერიკაში 6.3 მილიონი ქალია ენდომეტრიოზით დაავადებული, 1 მილიონი

კანადაში, მაშინ როცა, როცა ძუძუს კიბოთი დაავადებულია 2.8 მილიონი ადამიანი, I ტიპის შაქრიანი დიაბეტით 1 მილიონი ადამიანი, ხოლო შიდსით დაავადებულია 1.2 მილიონი ადამიანი. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის 2021წ მონაცემებით ენდომეტრიოზით მსოფლიოში 190 მილიონი ქალია დაავადებული (WHO).

დაავადებათა კონტროლის ეროვნული ცენტრის მონაცემებით 2016წ საქართველოში ოფიციალურად დიაგნოსტირებულია ენდომეტრიოზის 873 შემთხვევა. ეს ციფრები მზარდია და 2021 წლისთვის 1314-ს შეადგენს (დანართი 1).

ენდომეტრიოზი გვხვდება რეპროდუქციული ასაკის ქალთა 5-10 % -ში, ქალებში, რომლებსაც აქვთ მტკივნეული მენსტრუაცია 25-დან 40%-ში<sup>11</sup>, ქალებში, ქრონიკული ტკივილით მცირე მენჯის არეში დაახლოებით 70%-ში<sup>12</sup>, ხოლო ენდომეტრიოზით დაავადებული ქალების 30-50% უნაყოფია<sup>13,14</sup>. ენდომეტრიოზი ასევე განიხილება, როგორც საკვერცხის კიბოს რისკ-ფაქტორი (OCAC).

ენდომეტრიოზს არ აქვს პათოგნომური ნიშანი ან სიმპტომი, რაც ართულებს მის დროულ დიაგნოსტირებას. მნიშვნელოვანი ფაქტია ის, რომ ენდომეტრიოზის კლინიკური გამოვლინებიდან დიაგნოზის ვერიფიცირებამდე საშუალოდ 9.3 წელი გადის<sup>1,15</sup> და დიაგნოზი ყველაზე ხშირად 27 წლის ასაკისთვის ისმება.

სწორედ ამ პერიოდში ხდება ენდომეტრიოზული ჰეტეროტოპიების გამრავლება, ირგვლივ მდებარე ქსოვილებში ინვაზია და ოვარიული რეზერვის შემცირება.

ენდომეტრიოზის მძიმე ფორმის დროს, ჩატარებული ქირურგიული მკურნალობის მიუხედავად, რეციდივი შემთხვევათა 62%-ში გვხვდება. აშშ-ში ყოველწლიურად 100 000 ჰისტერექტომია ტარდება ენდომეტრიოზის გამო<sup>16</sup>.

ენდომეტრიოზის კვლევის მსოფლიო ორგანიზაციის (WERF) მონაცემებით ენდომეტრიოზის სამკურნალოდ ყოველწლიურად იხარჯება: გერმანიაში 17.8 მლრდ ევრო, იტალიაში 13.2 მლრდ ევრო, გაერთიანებულ სამეფოში 14.2 მლრდ ევრო, ხოლო აშშ-ში 70.9 მლრდ ევრო, თითქმის იგივე რაც სჭირდება სხვა ქრონიკული დაავადებების მკურნალობას, მაგ: დიაბეტის, კრონის დაავადების, რევმატოიდული ართრიტის. ასე რომ, ენდომეტრიოზი არა მარტო აუარესებს მილიონობით ქალის ჯანმრთელობის

მდგომარეობას, არამედ დაკავშირებულია უზარმაზარ სოციო-ეკონომიკურ დანახარჯებთან<sup>17</sup>.

ყოველივე ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე, მნიშვნელოვანია ენდომეტრიოზის დროულად დიაგნოსტიკა და სათანადო მკურნალობა. ენდომეტრიოზთან ასოცირებული ტკივილის ეფექტური მართვა დადებითად აისახება ქალის ფსიქოლოგიურ მდგომარეობაზე, რაც გააუმჯობესებს მის სოციალურ ადაპტაციას. ამასთან, დროული მკურნალობით შესაძლებელი გახდება უნაყოფობისა და არასაჭირო ქირურგიული ჩარევების პრევენცია. ყოველივე ეს, კი დადებითად აისახება ქალის ჯანმრთელობისა და ცხოვრების ხარისხზე.

ენდომეტრიოზის დროულად დიაგნოსტიკისთვის, მნიშვნელოვანია მისი პათოგენეზის დადგენა. მიუხედავად იმისა, რომ ენდომეტრიოზის შესახებ პირველი ცნობები დანიელ შროენმა ჯერ კიდევ 1690წ გამოაქვეყნა<sup>18</sup>, ამ დრომდე ენდომეტრიოზის ზუსტი პათოგენეზი უცნობია და ის ხშირად ხდება დისკუსიის საგანი.

ენდომეტრიოზის პათოგენეზის მრავალი თეორია არსებობს, მათ შორის რეტროგრადული მენსტრუაციის თეორია ახალშობილობის პერიოდში. შესაძლოა, სწორედ ეს თეორია ედოს საფუძვლად ადრეულ ასაკში განვითარებულ ენდომეტრიოზს.

### **კვლევის მნიშვნელობა**

ენდომეტრიოზი მულტიფაქტორული და ჰეტეროგენური დაავადებაა, მრავლობითი ბიოქიმიური ცვლილებებით კერებში, რომლებიც წარმოადგენენ ენდომეტრიუმის მსგავს ქსოვილს, მის კლონს. ენდომეტრიოზი ასოცირებულია ტკივილთან, უნაყოფობასთან<sup>11,14,19</sup>, გარდამავალ ზონაში ცვლილებებთან, პლაცენტაციის დარღვევასთან, სპირალურ არტერიებში არასაკმარის ფიზიოლოგიურ ცვლილებებთან, ნაადრევი მშობიარობის რისკთან, გესტაციურ ასაკთან შედარებით მცირე მასის ახალშობილთან, პრეეკლამფსიასთან და ქრონიკულ ანთებასთან მცირე მენჯში<sup>20</sup>. ენდომეტრიოზულ ჰეტეროტოპიებს აქვთ მრავალფეროვანი მაკროსკოპიული შესახედაობა. პერიტონეუმზე მოფენილი ენდომეტრიოზული ჰეტეროტოპიები, როგორც

წესი, არის შავი, მუქი ყავისფერი, ლურჯი, მაგრამ თეთრი ფიბროზული კერებიც პერიტონეუმზე შესაძლოა იყოს ენდომეტრიოზი<sup>21</sup>.

ენდომეტრიოზით დაავადებული ქალების ენდომეტრიუმში აღწერილია რამდენიმე ასეული მცირე ბიოქიმიური ცვლილება<sup>22,23</sup>. პაციენტებში რომელთაც აღენიშნებათ ღრმა ენდომეტრიოზი და ადენომიოზი შეცვლილია საშვილოსნოს კუმშვალობა<sup>24</sup>.

ენდომეტრიოზს არ აქვს პათოგნომური ნიშანი ან სიმპტომი, რაც ართულებს მის დროულ დიაგნოსტიკას. ასევე, არ არსებობს მკურნალობის ტაქტიკა, რაც იძლევა გამოჯანმრთელების გარანტიას. არსებული მკურნალობის მეთოდები იძლევა სიმპტომური მკურნალობის საშუალებას, როგორცაა ტკივილის კუპირება, სისხლდენის შეჩერება, უნაყოფობის მკურნალობა და სხვა. ერთადერთი საშუალება ენდომეტრიოზისგან განკურნების ეს არის ჰისტერექტომია ორმხრივ სალპინგოოფორექტომიასთან ერთად, რაც არასასურველია და უფრო მეტიც, უკუნაჩვენებია ახალგაზრდა ქალებში, რომლებიც გეგმავენ ორსულობას.

ენდომეტრიოზი სამი ძირითადი ფორმით გვხვდება<sup>25</sup>. მცირე მენჯის პერიტონეუმის ენდომეტრიოზი, ღრმა ენდომეტრიოზი და საკვერცხის ენდომეტრიომა. საკვერცხის ენდომეტრიომა ენდომეტრიოზის ყველაზე ადვილად დიაგნოსტირებადი ფორმაა. მისი ზუსტი სიხშირე უცნობია, თუმცა ის ენდომეტრიოზით დაავადებული ქალების 17–44%-ში გვხვდება<sup>26</sup>.

ასევე, ენდომეტრიოზი შეიძლება დავეოთ გენიტალურ და ექსტრაგენიტალურ ფორმებად. გენიტალური ენდომეტრიოზი, თავის მხრივ, შეიძლება იყოს შინაგანი და გარეგანი. შიდა ენდომეტრიოზის დროს ენდომეტრიოზული ქსოვილი საშვილოსნოს კუნთოვან შრეში ვრცელდება და მას ადენომიოზი ჰქვია<sup>27</sup>. გარეთა ენდომეტრიოზისას კი, იგივე ქსოვილი გვხვდება საკვერცხეებზე, ფალოპის მილებზე. ხშირად შინაგანი ენდომეტრიოზი გარეგანის რომელიმე ფორმასთან არის შერწყმული.

ექსტრაგენიტალური ენდომეტრიოზი ყველაზე ხშირად ლოკალიზდება მცირე მენჯის პერიტონეუმზე, მსხვილ ნაწლავში, ოპერაციის შემდგომ ნაწიბურში, ჭიპში და სხვა<sup>28</sup>.

შესაძლოა, ორგანიზმში ერთდროულად არსებობდეს დაავადების რამდენიმე კერა, რომლებიც მენსტრუაციული ციკლის შესაბამის ციკლურ ცვლილებებს განიცდის.

კლინიკური პრაქტიკის ეროვნული გაიდლაინის მიხედვით, ენდომეტრიოზი შეგვიძლია დავყოთ შემდეგ კლინიკურ მდგომარეობებად: საშვილოსნოს ენდომეტრიოზი N80.0; საკვერცხეების ენდომეტრიოზი N80.1; ფალოპის მილების ენდომეტრიოზი N80.2; მცირე მენჯის პერიტონეუმის ენდომეტრიოზი N80.3; სწორ ნაწლავ-საშოს ძგიდისა და საშოს ენდომეტრიოზი N80.4; ნაწლავის ენდომეტრიოზი N80.5; კანის ნაწიბურის ენდომეტრიოზი N80.6; სხვა ენდომეტრიოზი N80.8; ენდომეტრიოზი, დაუზუსტებელი N80.9.

ენდომეტრიოზის ხარისხის დადგენა მეტად ნიშვნელოვანია, რადგან სტადიის მიხედვით ისაზღვრება მკურნალობის ტაქტიკა.

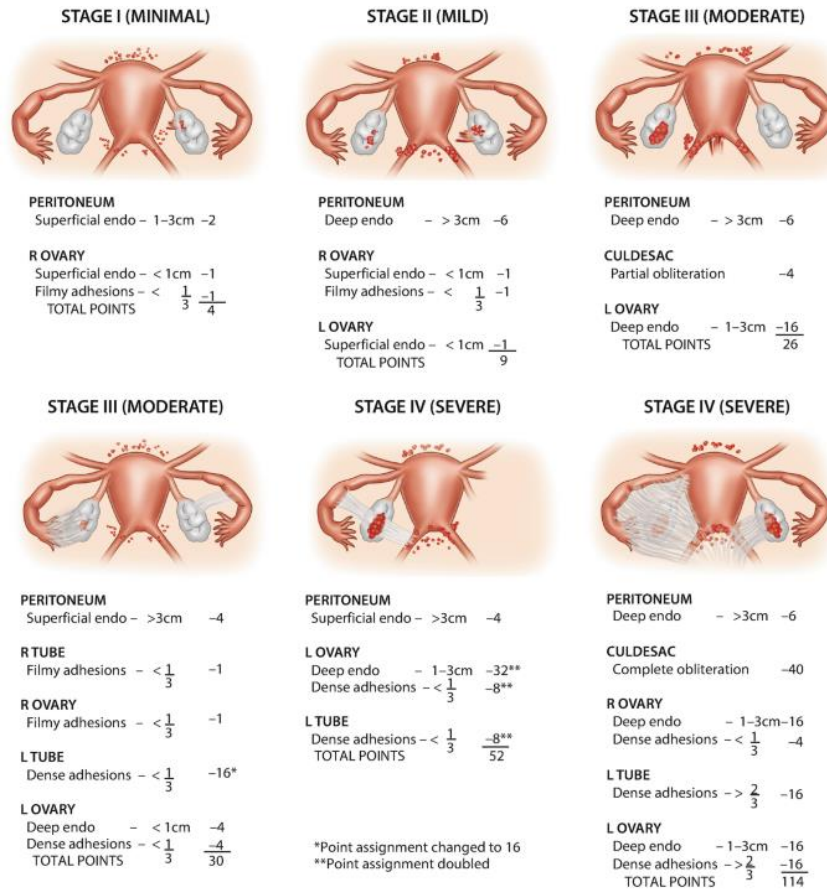
ენდომეტრიოზის სხვადასხვა კლასიფიკაცია არსებობს, მაგრამ დღესდღეობით ყველაზე ფართოდ ამერიკის რეპროდუქტოლოგთა ასოციაციის (rASRM) კლასიფიკაცია გამოიყენება<sup>29</sup>.

აღნიშნული კლასიფიკაცია ეფუძნება ენდომეტრიოზის ინტრაოპერაციულ დიაგნოსტიკას და იგი მოიცავს მცირე მენჯის პერიტონეუმის ენდომეტრიოზს, ენდომეტრიოზს, დუგლასის ფოსოს ობლიტერაციას, შეხორცებებს საკვერცხეების და მილების ირგვლივ. კლასიფიკაციაში მცირე მენჯის პერიტონეუმის და საკვერცხის ენდომეტრიოზულ დაზიანებებს მინიჭებული აქვს შესაბამისი ქულები, დაზიანების ზომიდან გამომდინარე. ასევე შესაბამისი ქულებით არის აღნიშნული შეხორცებები და დუგლასის ფოსოს ნაწილობრივი თუ სრული ობლიტერაცია. საბოლოოდ ჯამდება ქულები და ხდება ენდომეტრიოზის სტადიის მინიჭება.

ენდომეტრიოზული ჰეტეროტოპიების რაოდენობის, დაზიანების სიღრმისა და მცირე მენჯის ღრუში არსებული შეხორცებების რაოდენობის მიხედვით, განასხვავებენ ენდომეტრიოზის სიმძიმის ოთხ სტადიას:

- სტადია I (მინიმალური ენდომეტრიოზი) 1-5 ქულა;
- სტადია II (მსუბუქი ენდომეტრიოზი) 6-15 ქულა;

- სტადია III (საშუალო ენდომეტრიოზი) 16-40 ქულა;
- სტადია IV (მძიმე ენდომეტრიოზი) >40 ქულა;



ილუსტრაცია 1

I ხარისხი (მინიმალური) - აღინიშნება მხოლოდ ზედაპირული დაზიანებები, შესაძლოა აღინიშნოს ერთეული შეხორცებები;

II ხარისხი (საშუალო) - ზემოაღნიშნულს ემატება რამოდენიმე ღრმა დაზიანება დუგლასის ფოსოში;

III ხარისხი (ზომიერი) - ზემოაღნიშნულს ემატება საკვერცხის ენდომეტრიომები და უფრო მეტი შეხორცებები;



IV ხარისხი (მძიმე) - ზემოაღნიშნულს ემატება დიდი ზომის ენდომეტრიომები და ფართოდ გავრცელებული შეხორცებითი პროცესი;

ამერიკის რეპროდუქტოლოგთა ასოციაციის (rASRM) კლასიფიკაცია პრაქტიკულია ექიმებისთვის და ადვილად გასაგებია პაციენტებისთვის, თუმცა ის არ არის სრულყოფილი, ვინაიდან კლასიფიკაცია არ ითვალისწინებს იმ ფაქტს, რომ ოპერაციის მსვლელობაშივე ქირურგიული ჩარევის შედეგად, შესაძლოა მოხდეს სტადირების ცვლილება. ასევე აღნიშნული კლასიფიკაცია არ ითვალისწინებს იმას, თუ დროის რა მონაკვეთში განვითარდა დაავადება. არ გვაძლევს ინფორმაციას დაავადების მორფოლოგიაზე, უფრო მეტიც ღრმა ინფილტრაციული ენდომეტრიოზი და რეტროპერიტონეული სტრუქტურები არ არის ადექვატურად აღწერილი. ასევე არ არსებობს კორელაცია დაავადების გავრცელებასა და ტკივილის სინდრომს, უნაყოფობასა და ქალის ცხოვრების ხარისხს შორის. ასევე არ არსებობს კორელაცია ენდომეტრიოზის ამა თუ იმ სტადიასა და უნაყოფობის გამოსავალს და მკურნალობის შედეგს შორის.

ვინაიდან ASRM კლასიფიკაცია არ არის სრულყოფილი, დამატებით შეიქმნა ENZIAN და EFI<sup>30</sup> კლასიფიკაციები. ENZIAN კლასიფიკაცია შეიქმნა, როგორც ASRM კლასიფიკაციის დამატებითი ნაწილი, რათა გვექონოდა მორფოლოგიურად დადასტურებული ინფორმაცია ღრმა ინფილტრაციული ენდომეტრიოზის შესახებ. EFI კლასიფიკაციის მიზანია განსაზღვროს რეპროდუქციული პოტენციალი, იმ პაციენტებში, რომლებიც ორსულობას გეგმავენ ბუნებრივ ციკლში, დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების გამოყენების გარეშე.

ენდომეტრიოზისთვის დამახასიათებელი სიმპტომებია: ქრონიკული ტკივილები მუცლის ქვედა არეში, მტკივნეული მენსტრუაცია, ჭარბი მენსტრუაცია, ყავისფერი გამონადენი მენსტრუაციის დაწყებამდე და მის შემდეგ (ე.წ Spotting), მენსტრუაციათა შორის სისხლდენა, დისპარეუნია, ოვულაციური ტკივილი, ტკივილი დეფეკაციის დროს, დიარეა ან შეკრულობა, ტკივილი შარდვისას, უნაყოფობა<sup>31</sup>. ენდომეტრიოზი შესაძლოა მიმდინარეობდეს უსიმპტომოდაც<sup>32</sup>.

ენდომეტრიოზის კლინიკური გამოვლინება კორელაციაშია დაავადების ლოკალიზაციასთან. ასე მაგალითად ღრმა ენდომეტრიოზის დროს ხშირია მტკივნეული დეფეკაცია ან ძლიერი ტკივილი სქესობრივი ურთიერთობისას<sup>33</sup>. ენდომეტრიოზით დაავადებული პაციენტების ექიმთან მიმართვის მიზეზი უხშირესად სხვადასხვა სახის ტკივილი და უნაყოფობაა<sup>34</sup>.

ქრონიკული ტკივილები მუცლის ქვედა არეში

ენდომეტრიოზის დროს ერთ-ერთი ძირითადი სიმპტომი მცირე მენჯის ღრუში ტკივილია. აღმოჩნდა, რომ ასეთი ტკივილით ქალების 71-87% აღენიშნება ენდომეტრიოზის ესა თუ ის ფორმა<sup>35</sup>. ეს ტკივილი განსაკუთრებით ძლიერდება მენსტრუაციის პერიოდში. ქალების უმრავლესობისთვის საკმაოდ ჩვეულებრივი მოვლენაა სპაზმური ტკივილები მენსტრუაციის პერიოდში, თუმცა ენდომეტრიოზის შემთხვევაში ტკივილი ბევრად უფრო ძლიერია. როგორც წესი, დროთა განმავლობაში მენსტრუაციის დროს განცდილი ტკივილი კიდევ უფრო მატულობს.

ატოპიური სიმპტომები მიუთითებს სხვა ორგანოების ჩართვაზე და შეიძლება მოიცავდეს:<sup>36</sup>

- ციკლურ ფეხის ტკივილს - საჯდომი ნერვის ჩართვის დროს,
- ციკლურ სისხლდენას სწორი ნაწლავიდან – ნაწლავის კედელში ინვაზიის დროს,
- ჰემატურიას – შარდის ბუშტის კედელში ინვაზიის შემთხვევაში,
- ციკლურ დისპნოეს - პნევმოთორაქსის შემთხვევაში.

დისმენორეა

ენდომეტრიოზის დამახასიათებელი სიმპტომებიდან ყველაზე პათოგნომური გახლავთ მტკივნეული მენსტრუაცია. მტკივნეული მენსტრუაციის

შემთხვევათა 62%- ში<sup>37</sup>, ლაპაროსკოპიით დიაგნოსტირებული ენდომეტრიოზის და ასევე მიღებული მასალის ჰისტომორფოლოგიური კვლევით, დასტურდება

გენიტალური ენდომეტრიოზი. ტკივილის ხარისხი არ არის ენდომეტრიოზის ხარისხთან კორელაციაში, რაც იმას ნიშნავს რომ, მსუბუქი/საშუალო ხარისხის

მტკივნეული მენსტრუაციის უკან შესაძლოა იყოს მძიმე ხარისხის ენდომეტრიოზი და პირიქით<sup>38</sup>.

#### დისპარეუნია

ენდომეტრიოზის შემთხვევაში, ქალების  $\approx 10\%$ -ს აღენიშნება ტკივილი სქესობრივი აქტის დროს<sup>39</sup>. ხანდახან მწველი ხასიათის ტკივილი გენიტალიის არეში აქტის შემდეგაც შეიძლება გაგრძელდეს. ამ ტკივილის გამო, ხშირად, ქალი სქესობრივი ცხოვრების სურვილსაც კარგავს.

#### ტკივილი დეფეკაციის და შარდვის დროს

ენდომეტრიოზის შემთხვევაში მენსტრუაციის დროს ქალებს ხშირად აღენიშნებათ ტკივილის შეგრძნება ნაწლავთა მოქმედებისა და შარდვის პროცესში<sup>40</sup>. ხოლო თუ ენდომეტრიოზული კერა ჩაზრდილია ნაწლავის კედელში ან შარდის ბუშტში, შესაძლოა სისხლის არსებობა შარდში და განავალში.

#### ჭარბი მენსტრუაცია

ენდომეტრიოზის დროს პერიოდულად აღინიშნება ჭარბი მენსტრუაცია. ის ძირითადად დამახასიათებელია ადენომიოზით დაავადებული ქალებისთვის<sup>41</sup>. ხშირად ჭარბი მენსტრუაცია მკვეთრად უარყოფით გავლენას ახდენს ქალის ყოველდღიური ცხოვრების რიტმზე. ამ დიაგნოზის მქონე ქალებს მენსტრუაციის დროს მნიშვნელოვნად ეზღუდებათ ჩვეული აქტივობების განხორციელება,

ის ხდება სამსახურის გაცდენის მიზეზიც; სისხლდენა მენსტრუაციის შუა პერიოდში ასევე ხშირი სიმპტომია ენდომეტრიოზის მქონე ქალებში.

#### ენდომეტრიოზი და უნაყოფობა

ენდომეტრიოზის მქონე ქალების 30-50%-ს აღენიშნება უნაყოფობა<sup>13,42</sup> და როგორც წესი, სწორედ ასეთი პაციენტები მიმართავენ ექიმს ყველაზე ხშირად. მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის დროს უნაყოფობის მთავარ მიზეზად მოიაზრება

კვერცხუჯრედის ხარისხისა და ენდომეტრიუმის რეცეპტიულობის დაქვეითება<sup>43</sup>. ეს ეხება როგორც ინ ვიტრო, ასევე ბუნებრივ ციკლებს. ამიტომ ენდომეტრიოზი წარუმატებელი ემბრიო-იმპლანტაციის მნიშვნელოვან კომპონენტად განიხილება. საშუალო და მძიმე ხარისხის ენდომეტრიოზის შემთხვევაში კი უნაყოფობის ძირითადი მიზეზი მცირე მენჯის ღრუს შეხორცებითი პროცესით გამოწვეული მილისმიერი ფაქტორია<sup>44</sup>.

1953წ მეიგსმა პირველმა ივარაუდა, რომ ადრეულ ასაკში ფიზიოლოგიური მშობიარობა ამცირებს ენდომეტრიოზის რისკს იმ მიზეზით, რომ ხდება საშვილოსნოს ყელის დილატაცია. იგივე თეორიას ემხრობა მე-20 საუკუნის ცნობილი მეცნიერი ივო ბროსენი<sup>45</sup>.

### სხვა სიმპტომები

ენდომეტრიოზის გამო ქალები ასევე ხშირად უჩივიან ქვემოთ ჩამოთვლილ პრობლემებს, განსაკუთრებით მენსტრუაციის პერიოდში: ზურგის ტკივილი, დაღლილობა, დიარეა, ყაზობა, მუცლის შებერილობა, გულისრევა. ერთ-ერთმა პროსპექტულმა კვლევამ აჩვენა, რომ ენდომეტრიოზით დაავადებული პაციენტების 96%-ს აღენიშნება ციკლური მუცლის შებერილობა, 27%-ს დიარეა და 61%-ს შეკრულობა<sup>46</sup>.

ეს და არაერთი სხვა სიმპტომი, რომლებიც ენდომეტრიოზს ახასიათებს, სამწუხაროდ, ბევრი ქალის ცხოვრების ხარისხს აუარესებს<sup>47,48</sup>. ენდომეტრიოზი ასევე განიხილება, როგორც საკვერცხის კიბოს რისკ-ფაქტორი<sup>49</sup>.

### ენდომეტრიოზი და კიბო:

კიბოსთან ენდომეტრიოზის მსგავსება შემდეგში მდგომარეობს: ორივე პათოლოგიას ახასიათებს მეტასტაზირება, სწრაფი ზრდა, სხვადასხვა ორგანოზე ზემოქმედება და რეციდივები. მიუხედავად იმისა, რომ ენდომეტრიოზი ითვლება კეთილთვისებიან დაავადებად, ის განიხილება ასევე, როგორც საკვერცხის კიბოს რისკ-ფაქტორი, განსაკუთრებით ენდომეტრიოიდული ნათელუჯრედოვანი ადენოკარცინომის შემთხვევაში<sup>50</sup>. ასევე დადასტურებულია, რომ ენდომეტრიოზით დაავადებულ

პაციენტებში არაჰოჯკინის ლიმფომა უფრო ხშირია<sup>51</sup>. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ არ არის დადასტურებული კავშირი ენდომეტრიოზსა და ძუძუს კიბოს ან ენდომეტრიოზსა და საშვილოსნოს კიბოს შორის<sup>52</sup>.

ენდომეტრიოზი მენოპაუზაში

ენდომეტრიოზული კერების ზრდა აღწერილია პოსტმენოპაუზური პერიოდის ქალებში, მოცირკულირე ესტროგენების კონცენტრაციის მატების გარეშე.

დიდი ხნის განმავლობაში ენდომეტრიოზი ითვლებოდა რეპროდუქციული ასაკის დაავადებად. ეს თეორია ეჭვ ქვეშ დადგა მას შემდეგ, რაც 1942წ. ედგარ ჰეიდონმა პირველად აღწერა ენდომეტრიოზი პოსტმენოპაუზაში.

პოსტმენოპაუზაში ენდომეტრიოზის სიხშირე 2-5%-ია<sup>53</sup>. არის შემთხვევები, როცა ენდომეტრიოზი პოსტმენოპაუზაში დაფიქსირდა იმ პაციენტებში, ვისაც რეპროდუქციულ ასაკში არ ჰქონდა ენდომეტრიოზისთვის დამახასიათებელი ჩივილები და არც დიაგნოსტიკური კვლევებით არ იყო დადასტურებული ენდომეტრიოზი<sup>54-58</sup>.

ენდომეტრიოზი ესტროგენ დამოკიდებული ქრონიკული დაავადებაა, რომლის ზუსტი პათოგენეზი დღემდე უცნობია. ენდომეტრიოზს პოსტმენოპაუზაში კიდევ უფრო რთული პათოგენეზი აქვს, უცნობია ის მენოპაუზამდე პერიოდში განვითარებული ენდომეტრიოზის გაგრძელებაა თუ პირველად არის აღმოცენებული ამ პერიოდში. ესტროგენების წყარო პოსტმენოპაუზაში შესაძლოა იყოს ანდროგენების კონვერსიით მიღებული ესტროგენები, კემოდ ესტრონი, ასევე ფიტოესტროგენები, რომლებიც ცნობილია, რომ ხასიათდებიან ესტროგენების მსგავსი ზემოქმედებით საშვილოსნოზე და ჩანაცვლებითი ჰორმონული თერაპია<sup>59</sup>.

მიუხედავად იმისა, რომ ენდომეტრიოზულ ჰეტეროტოპიებს პოსტმენოპაუზაში აქვთ იგივე იმუნოქიმიური შენება, რაც პრემენოპაუზაში, დაავადების სიხშირე, სიმწვავე და გავრცელება გაცილებით ნაკლებია პოსტმენოპაუზაში, ვიდრე რეპროდუქციულ ასაკში<sup>60</sup>.

ენდომეტრიოზის განვითარების რისკ-ფაქტორებს მიეკუთვნება<sup>61</sup>:

- მენსტრუალური ციკლის ადრეულ ასაკში დაწყება
- დაბალი სხეულის მასის ინდექსი
- საშვილოსნოს სხვადასხვა პათოლოგიები
- დაგვიანებული მენოპაუზა
- მოკლე მენსტრუალური ციკლი
- ორგანიზმში ესტროგენის მაღალი დონე
- ალკოჰოლის გადაჭარბებული რაოდენობით მიღება
- ენდომეტრიოზის შემთხვევები ახლო ნათესავებში, მაგ. დედა, და, დეიდა
- მენსტრუალური ნაკადის ორგანიზმიდან თავისუფლად გამოდინების შეფერხება

ენდომეტრიოზის დიაგნოსტიკის მეთოდებია:

- ანამნეზის შეკრება
- ბიძანუალური ან რექტოვაგინური გამოკვლევა
- ტრანსვაგინური ულტრასონოგრაფია
- მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია
- დიაგნოსტიკური ლაპაროსკოპია

ანამნეზური მონაცემებიდან ყურადღება უნდა მიექცეს:

- მენარხეს ასაკს
- მენსტრუაციული ციკლის სიხშირეს და რეგულარობას
- ორსულობათა რაოდენობას
- ორალური კონტრაცეპტივების გამოყენებას
- სხვა ჰორმონულ მკურნალობას
- წარსულში ჩატარებულ ქირურგიულ ჩარევებს
- ენდომეტრიოზისა და გინეკოლოგიური სიმსივნეების ოჯახურ ისტორიას

ბიძანუალური გასინჯვით ვლინდება მოძრაობაში შეზღუდული, რეტროვერსიული საშვილოსნო, მგრძნობიარე გავა-საშვილოსნოს იოგები ან გადიდებული საკვერცხეები. სტანდარტული გინეკოლოგიური ბიძანუალური ან რექტოვაგინური გამოკვლევა ინფორმატიულია საკვერცხის ენდომეტრიოზული ცისტების და დუგლასის ფოსოში არსებული ენდომეტრიოზული კვანძების არსებობის შემთხვევაში. თუმცა, დიაგნოზის ვერიფიცირებისთვის აუცილებელია შემდგომი ულტრასონოგრაფიული ან მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევა<sup>62</sup>.

ტრანსვაგინური ექოსკოპია წარმოადგენს პირველი რიგის გამოკვლევას ენდომეტრიოზის დროს. ის მნიშვნელოვანია საკვერცხის ენდომეტრიოზის დიაგნოსტიკისა და გამორიცხვის თვალსაზრისით<sup>63</sup>.

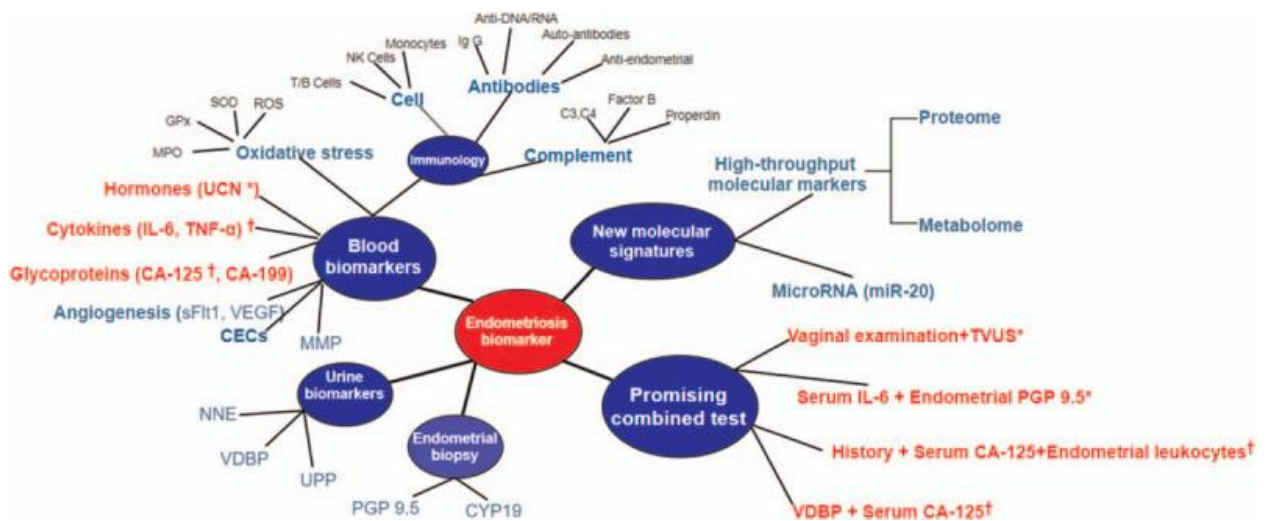
მაგნიტურ რეზონანსული ტომოგრაფია ღრმა ენდომეტრიოზის და მცირე მენჯის პერიტონეუმის ენდომეტრიოზის (მძიმე ხარისხი) შემთხვევაში, ენდომეტრიოზული კერების ლოკაციისა და გავრცელების ფართობის შესახებ დეტალურ ინფორმაციას იძლევა<sup>64</sup>. დაავადების საბოლოო დიაგნოსტიკის ოქროს სტანდარტს წარმოადგენს

დიაგნოსტიკური – სამკურნალო ლაპაროსკოპია<sup>65</sup>, რომელიც იძლევა ექტოპიური ენდომეტრიოზული ჰეტეროტოპიების პირდაპირი ვიზუალიზაციისა და ამ უბნებიდან მასალის აღების საშუალებას, რომელსაც შემდგომში

ჰისტომორფოლოგიურად ვიკვლევთ. პოზიტიური ჰისტომორფოლოგია ადასტურებს ენდომეტრიოზის დიაგნოზს. თუმცა, ნეგატიური ჰისტომორფოლოგია არ გამორიცხავს მას. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ჰეტეროტოპიების ლაპაროსკოპიული აღმოჩენა მეტწილად დამოკიდებულია ქირურგის გამოცდილებაზე<sup>66</sup>.

### ენდომეტრიოზის ბიომარკერები

ლიტერატურაში გვხვდება არაერთი ბიომარკერი, რომელიც ასოცირებულია ენდომეტრიოზთან<sup>67</sup>; ბიომარკერების აღმოჩენა ხდება როგორც პერიფერიულ სისხლში, ისე ენდომეტრიუმში და შარდში.



ილუსტრაცია 2

გამოყოფთ რამდენიმე ძირითადს: კარბოჰიდრატული ანტიგენი (CA-125), კარბოჰიდრატული ანტიგენი (CA-199), უროკორტინი (UCN), ინტერლეიკინ 6 (IL-6), აქტიური ეკრანის პლაზმური ნიტრიდირება (ASPEN) და მოციტოლირე სისხლში ენდომეტრიუმის უჯრედების აღმოჩენა (CECs)<sup>68</sup>.

### კარბოჰიდრატული ანტიგენი-CA-125

ენდომეტრიოზის ყველაზე ფართოდ გამოყენებული პერიფერიული ბიომარკერია<sup>69</sup> რომელიც პროდუცირდება ენდომეტრიული და მეზოთელიური უჯრედებისგან და ხვდება მოციტოლირე სისხლში კაპილარების ენდოთელიური შრიდან ანთების საპასუხოდ. მხოლოდ CA125-ს დონის განსაზღვრა პერიფერიულ სისხლში არ გამოიყენება, როგორც ენდომეტრიოზის ბიომარკერი დაბალი მგრძნობელობის გამო. თუმცა ადრინდელი კვლევები ადასტურებს, რომ სიმსივნის მარკერები, ციტოკინები, ანგიოგენური და ზრდის ფაქტორების დონე შეცვლილია ენდომეტრიოზით დაავადებული ქალების პერიფერიულ სისხლში ან პლაზმაში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.



## **კარბოჰიდრატული ანტიგენი (CA-199)**

კარბოჰიდრატული ანტიგენი (CA-199) გლიკოპროტეინია, რომელიც მომატებულია ენდომეტრიოზის დროს. თუმცა დაბალი სენსიტიურობის და სპეციფიურობის გამო, არ არსებობს სტატისტიკურად სარწმუნო კვლევები მისი, როგორც ენდომეტრიოზის ბიომარკერად გამოყენების შესახებ<sup>70,71</sup>.

## **უროკორტინი (UCN)**

უროკორტინი გამოიყოფა, როგორც ეუტოპიური ისე ექტოპიური ენდომეტრიუმისგან და მონაწილეობს ენდომეტრიოზის პათოგენეზში. არსებობს კვლევა, რომლის მიხედვითაც მისი სპეციფიურობა 90%-ს აღწევს; მიუხედავად ამისა, არ არის საკმარისი რაოდენობის სარწმუნო კვლევები, მისი როგორც ბიომარკერად გამოყენების შესახებ<sup>72,73</sup>.

## **ინტერლეიკინ 6 (IL-6)**

ინტერლეიკინ 6 ერთ-ერთი მთავარი ანთების მედიატორია, რომელიც უზრუნველყოფს იმუნურ პასუხს. ენდომეტრიოზით დაავადებული პაციენტების პერიტონეალურ სითხეში აღმოჩენილია ანთების მარკერების, მათ შორის ინტერლეიკინ 6-ს მომატება<sup>74,75,76</sup>.

## **ASPN (აქტიური ეკრანის პლაზმური ნიტრიდირება)**

ერთ-ერთი კვლევის თანახმად გამოკვლეული იქნა 38 სხვადასხვა გზით გამოყოფილი გენი. აქედან ASPN მიექცა განსაკუთრებული ყურადღება, რადგან მისი მკვეთრად მომატებული კონცენტრაცია იქნა ნანახი ენდომეტრიოზულ ქსოვილებში, ნორმალურ ენდომეტრიუმთან შედარებით. ინფილტრაციული იმუნური უჯრედის ანალიზმა გამოავლინა ენდომეტრიოზულ ქსოვილებში T-უჯრედების, B-უჯრედების და ფიბრობლასტების მნიშვნელოვანი მატება. ციტოტოქსიური ლიმფოციტები, ნატურალური კილერი უჯრედები და ენდოთელიური უჯრედებით ინფილტრაცია დაქვეითებული იყო. დამატებით შეინიშნა დადებითი კორელაცია T-უჯრედების, B-უჯრედების, ფიბრობლასტების და ენდოთელიური უჯრედების კონცენტრაციასა და

ASPN გამოყოფასთან, ხოლო უარყოფითი ციტოტოქსიური ლიმფოციტების და ნატურალური კილერი უჯრედების კონცენტრაციასთან<sup>77</sup>.

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე ASPN ასოცირებულია ენდომეტრიოზის კერებში იმუნურ ინფილტრაციასთან და ის შეგვიძლია გამოვიყენოთ, როგორც ენდომეტრიოზის დიაგნოსტიკური ბიომარკერი ისევე, როგორც პოტენციური იმუნოთერაპიული სამიზნე. თუმცა აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ იგი წარმოადგენს ენდომეტრიოზის ინვაზიურ ბიომარკერს.

### **მოცირკულირე სისხლში ენდომეტრიუმის უჯრედების აღმოჩენა (CECs)**

პერიფერიულ სისხლში მოცირკულირე უჯრედების აღმოჩენა მრავალი წელია კიბოს დიაგნოსტიკისთვის გამოიყენება, მაგ: კოლორექტალური კიბო, პანკრეასის კიბო, პროსტატის და ფილტვის კიბო.<sup>78,79</sup> 2014წ პირველად ენდომეტრიოზით დაავადებული პაციენტების პერიფერიულ სისხლში განისაზღვრა მოცირკულირე ენდომეტრიული უჯრედები<sup>80</sup>. ერთ-ერთი კვლევის თანახმად<sup>81</sup>, პაციენტების 78.4%-ს პერიფერიულ სისხლში აღმოაჩნდა მოცირკულირე ენდომეტრიული უჯრედები, ხოლო 21,1%-თან ამ უჯრედების არსებობა სისხლში არ დაფიქსირდა.

უამრავი კვლევის მიუხედავად, ჯერ კიდევ არ არსებობს ენდომეტრიოზის არაინვაზიური ბიომარკერი, რაც გააადვილებდა დაავადების დიაგნოსტიკას და შეამოკლებდა დიაგნოზის დასმის დროს. ამდენად, შემდგომი კვლევები და მასალის დაგროვება ამ მიმართულებით უნდა ჩაითვალოს გამართლებულად და აქტუალურად.

ენდომეტრიოზის კლინიკური მანიფესტაციიდან დიაგნოზის საბოლოო ვერიფიცირებამდე საშუალოდ 8-10 წელი იკარგება<sup>82</sup>. მხოლოდ ევროპის მონაცემებს თუ გადავხედავთ, ვნახავთ, რომ ენდომეტრიოზის საბოლოო დიაგნოზის დასმას გერმანიაში და ავსტრიაში 10.4წ სჭირდება<sup>83</sup>, 8 წელი დიდ ბრიტანეთში და ესპანეთში<sup>84</sup>, 6.7 წელი ნორვეგიაში<sup>85</sup> და 7-10 წელი იტალიაში<sup>86</sup>.

ამ პერიოდში ქალების უმეტესობა უჩივის მტკივნეულ მენსტრუაციას ან ქრონიკულ ტკივილს მუცლის ქვემო არეში. მათ ენიშნებათ ანთების საწინააღმდეგო ტკივილგამაყუჩებელი საშუალებები ან კომბინირებული ორალური კონტრაცეპტივები, რომლის ფონზეც ტკივილის ინტენსივობა მკვეთრად კლებულობს ან ქრება, ხოლო დაავადება პროგრესირებს<sup>87,88</sup>. ყველაზე ხშირად ენდომეტრიოზის დიაგნოსტიკა 27წ ასაკისთვის ხდება. ძირითადად ეს ის პაციენტებია, ვინც მომართავს გინეკოლოგს უნაყოფობის დიაგნოზით.

ენდომეტრიოზით გამოწვეული ტკივილის სინდრომი უარყოფით ზეგავლენას ახდენს მილიონობით ქალის ცხოვრების ხარისხზე. ენდომეტრიოზის გამო ხშირია პაციენტების ჰოსპიტალიზაცია და ჰისტერექტომია<sup>89</sup>.

ყოველივე ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე, მნიშვნელოვანია ენდომეტრიოზის პათოგენეზში გარკვევა, რათა მოხდეს დაავადების დროული დიაგნოსტიკა. ამისთვის კი საჭიროა დაავადების არაინვაზიური ბიომარკერების და პრეკურსორების გამოვლენა.

## ენდომეტრიოზის პათოგენეზი

ენდომეტრიოზს საფუძვლად რთული მემკვიდრეობითი, ეპიგენეტიკური და მოლეკულური ფაქტორები უდევს. იგი მრავალფაქტორული, ჰორმონდამოკიდებული, მორეციდივე და ქრონიკული დაავადებაა<sup>90</sup>.

ყველაზე ხშირად ენდომეტრიოზული ჰეტეროტოპიები გვხვდება მცირე მენჯის პერიტონეუმზე, საკვერცხეებზე, დუგლასის ფოსოში, გავა-საშვილოსნოს იოგებზე. იშვიათ შემთხვევებში ის გვხვდება თირმელეებში, შარდის ბუმტში, ფილტვებში და ტვინშიც კი.<sup>91</sup> ენდომეტრიოზული ჰეტეროტოპიები შეიცავს ჯირკვლებს და სტრომას, არის ფუნქციურად აქტიური და შეუძლია საპასუხო რეაქცია ეგზოგენურ, ენდოგენურ თუ ადგილობრივ ჰორმონულ სტიმულაციაზე.

მიუხედავად იმისა, რომ ენდომეტრიოზი კეთილთვისებიანი დაავადებაა, მას ახასიათებს კარცინომატოზისთვის დამახასიათებელი ნიშან-თვისებები: მეტაპლაზია, იმპლანტაცია, ინვაზია, მეტასტაზების არსებობა.<sup>92,93</sup>

ენდომეტრიოზის შესახებ პირველი ცნობები დანიელ შროენმა ჯერ კიდევ 1690წ გამოაქვეყნა<sup>94</sup>, თუმცა ამ დრომდე ენდომეტრიოზის ზუსტი პათოგენეზი უცნობია. 1860წ კარლ როკიტანსკიმ პირველად აღწერა დეტალურად ენდომეტრიოზი<sup>95</sup>, ხოლო 1894წ კარლ ბრუსმა შემოიღო ტერმინი „შოკოლადის ცისტა“. 1921წ-დან ჩნდება სემპსონის პუბლიკაციები, სადაც დეტალურად არის აღწერილი მცირე მენჯის პერიტონეუმის ენდომეტრიოზი, ადენომიომა, რექტო-ვაგინური ენდომეტრიოზი. მასვე ეკუთვნის პათოგენეზის ერთ-ერთი პირველი თეორია რეტროგრადული მენსტრუაციის და იმპლანტაციის როლი ენდომეტრიოზის განვითარებაში<sup>96</sup>.

ენდომეტრიოზის პათოგენეზის მრავალი თეორია არსებობს, ესენია:

- რეტროგრადული მენსტრუაცია
- პერიტონეალური უჯრედების ტრანსფორმაცია
- ემბრიონული უჯრედების ტრანსფორმაცია
- ენდომეტრიული უჯრედების ტრანსპორტირება ლიმფის ან სისხლის საშუალებით
- იატროგენული პირდაპირი გზით იმპლანტაცია
- ანთება და იმუნური სისტემის დისფუნქცია
- სისხლძარღვთა ენდოთელური ზრდის ფაქტორი
- გენეტიკური და ეპიგენეტიკური

მიუხედავად იმისა, რომ ენდომეტრიოზის გამომწვევ ფაქტორებზე სხვადასხვა თეორია არსებობს, დაავადებების პათოგენეზს სრულყოფილად ვერც ერთი მათგანი ვერ ხსნის. ასე მაგალითად: რეტროგრადული მენსტრუაცია ვერ ხსნის ღრმა ენდომეტრიოზს, ენდომეტრიოზის არსებობას ფილტვებში, კანში, ლიმფურ ჯირკვლებში, მამაკაცებში და პაციენტებში მაიერ-როკიტანსკი-კიუსტნერის სინდრომით, სადაც აღინიშნება საშვილოსნოს თანდაყოლილი აპლაზია.

თეორია-ენდომეტრიული უჯრედების ტრანსპორტირება ლიმფის ან სისხლის საშუალებით, ასევე ვერ ხსნის ენდომეტრიოზის არსებობას პაციენტებში მიულერის

ანომალიებით, კერძოდ საშვილოსნოს აგენეზიით. იატროგენული პირდაპირი გზით იმპლანტაცია ვერ ხსნის ენდომეტრიოზის არსებობას პაციენტებში, ვისაც არ აქვს არანაირი ქირურგიული ჩარევა ანამნეზში და.ა.შ.

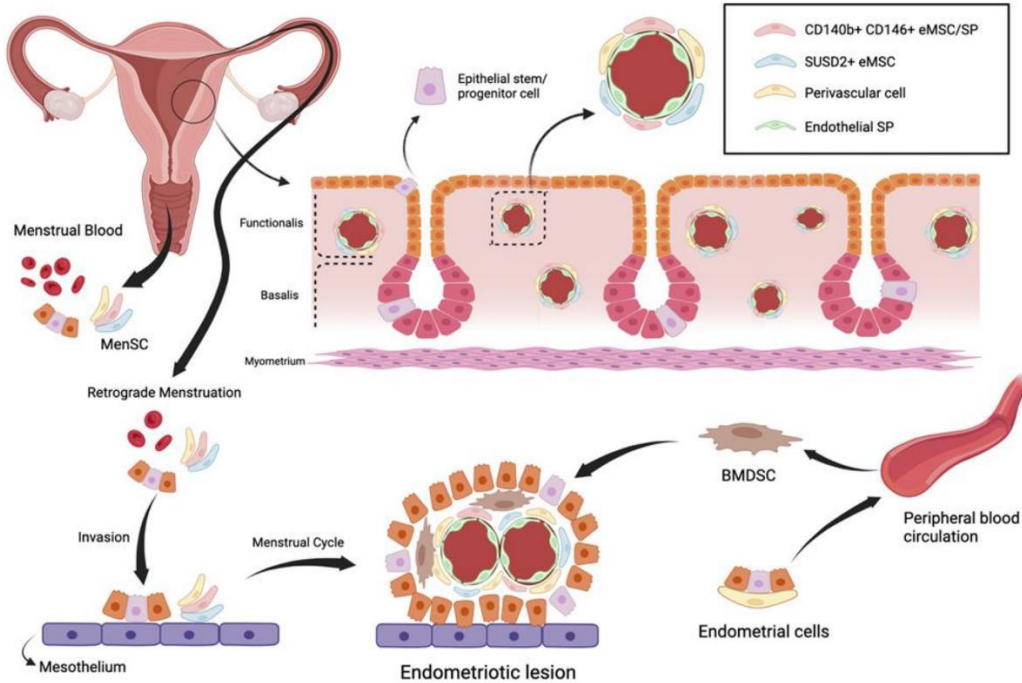
ყოველივე ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე, ენდომეტრიოზის პათოგენეზი დღემდე მეცნიერების აქტიურად შესწავლის საგანს წარმოადგენს.

ენდომეტრიოზის პათოგენეზი ორ ძირითად მიმართულებად შეგვიძლია დავყოთ: თეორიები, რომლებიც ენდომეტრიოზს განიხილავენ, როგორც ეუტოპიური ენდომეტრიუმიდან აღმოცენებულ კერებს, მაგ: რეტროგრადული მენსტრუაციის<sup>97</sup> და იმპლანტაციური თეორია<sup>98</sup>, ენდომეტრიული უჯრედების ტრანსპორტირება ლიმფის ან სისხლის საშუალებით<sup>99</sup>, იატროგენული პირდაპირი გზით იმპლანტაცია<sup>100</sup> და თეორიები, რომლებიც თვლიან, რომ ენდომეტრიოზული ჰეტეროტოპიები აღმოცენდება სრულიად სხვა ქსოვილებიდან და ის არ არის დაკავშირებული საშვილოსნოსთან, მაგ: პერიტონეალური უჯრედების ტრანსფორმაცია<sup>101</sup>, ემბრიონული უჯრედების ტრანსფორმაცია<sup>102</sup>, ანთება და იმუნური სისტემის დისფუნქცია<sup>103</sup>, სისხლძარღვთა ენდოთელური ზრდის ფაქტორი<sup>104</sup>, გენეტიკური და ეპიგენეტიკური თეორიები<sup>105</sup>.

### **რეტროგრადული მენსტრუაცია:**

ეს არის სემპსონის თეორია, რომელიც 1921წ გამოქვეყნდა<sup>106</sup>. ამ თეორიის თანახმად, მენსტრუალური სისხლი, რომელიც ენდომეტრიუმის ღეროვან უჯრედებს შეიცავს, რეტროგრადულად, ფალოპის მილების გავლით, მცირე მენჯის ღრუში ხვდება, სადაც სხვადასხვა ორგანოების ზედაპირს ემაგრება და ვითარდება. ენდომეტრიული ქსოვილი ესტროგენდამოკიდებულია<sup>107</sup>, ამიტომ ესტროგენის მოქმედებით ის პროლიფერაციას განიცდის და მენსტრუალური ციკლის შესამაბისად სისხლდენას იწყებს. თუმცა აღსანიშნავია, რომ რეტროგრადული მენსტრუაცია აღინიშნება ქალების უმეტესობაში,

მაგრამ მხოლოდ 10% უვითარდება ენდომეტრიოზი<sup>108</sup>. ცალკე გამოკვლევის საგანია, თუ რატომ არ უვითარდება ქალების უმრავლესობას ენდომეტრიოზი.



ილუსტრაცია 3

სემპსონმა ენდომეტრიოზის პათოგენეზი 5 ჯგუფად დაყო<sup>109</sup>:

1. პირდაპირი ან პირველადი ენდომეტრიოზი (მიულერიანოზი)-ენდომეტრიუმის ქსოვილის ჩაზრდა მიომეტრიუმში ან ფალოპის მილების კედლებში
2. პერიტონეალური ან იმპლანტაციური ენდომეტრიოზი-ენდომეტრიოზის კერები მოფენილია მცირე მენჯის პერიტონეუმზე კიბოს მეტასტაზების მსგავსად და ჩაზრდილია ქვეშეშებარე ქსოვილებში.
3. ტრანსპლანტაციური ენდომეტრიოზი-ამ ჯგუფში გაერთიანებული ენდომეტრიოზი აღმოცენდება მუცლის წინა კედელზე არსებულ პოსტოპერაციულ ნაწიბურზე, იმ პაციენტებში, რომელთაც ჩაუტარდათ ოპერაცია მცირე მენჯზე

4. მეტასტაზური ენდომეტრიოზი-ამ ჯგუფში გაერთიანებულია ექსტრაპერიტონეალური ენდომეტრიოზი

5. ემბრიოგენეზის პროცესში განვითარებული ექტოპიური ენდომეტრიული ქსოვილი

ამ თეორიაში განსაკუთრებით დამაბნეველი ის არის, რომ აღწერილია ენდომეტრიოზის შემთხვევები მენარხემდელი ასაკის გოგონებში. თუმცა ეს ფენომენი ასევე შეიძლება რეტროგრადული მენსტრუაციით აიხსნას, ოღონდ ახალშობილობის პერიოდში.

კვლევის ფარგლებში, სემპსონის ინიციატივით ჰისტერექტომიები ტარდებოდა მენსტრუაციის პერიოდში. აღმოჩნდა, რომ ქალების უმეტესობას ჰქონდა რეტროგრადული მენსტრუაცია მცირე მენჯში, მაშინ როცა, არამენსტრუალურ პერიოდში შეუძლებელი იყო რეტროგრადული ნაკადის გამოწვევა<sup>110</sup>.

ისმება შეკითხვა: რატომ არ ვითარდება ყველა ქალში ენდომეტრიოზი? უნდა არსებობდეს დაავადების განვითარების სხვა ხელშემწყობი ფაქტორები, როგორცაა: გენეტიკური წინასწარ განწყობა, გარემო ფაქტორები, ცვლილებები იმუნურ და ენდოკრინულ სისტემებში.

სემპსონი ენდომეტრიოზის სხვადასხვა ფორმას სხვადასხვა პათოგენეზურ მექანიზმს უსადაგებდა, მაგალითად ის თვლიდა, რომ პერიტონეალური და საკვერცხის ენდომეტრიოზის მიზეზი შესაძლოა ყოფილიყო, როგორც რეტროგრადული მენსტრუაცია, ისე პერიტონეალური უჯრედების ტრანსფორმაცია, ადენომიოზის და რექტოვაგინური ენდომეტრიოზის-ენდომეტრიუმის ქსოვილის საშვილოსნოს ვენებით გავრცელება, ენდომეტრიოზის არსებობას პაციენტებში მაიერ- როკიტანსკი-კიუსტერ-ჰაუზერის სინდრომით ემბრიონული უჯრედების ტრანსფორმაციით ხსნიდა. მენარხემდე არსებული ენდომეტრიოზის შესაძლო პათოგენეზურ მექანიზმად კი ყველა ზემოთ ჩამოთვლილ მექანიზმთან ერთად განიხილავდა ახალშობილობის პერიოდში არსებულ მენსტრუაციას<sup>111</sup>.

## ანთება და იმუნური სისტემის დისფუნქცია:

ენდომეტრიოზის გამომწვევ ფაქტორებს შორის მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია იმუნური სისტემის დისფუნქციას. ენდომეტრიოზით დაავადებული პაციენტების პერიტონეალურ სითხეში აღმოჩენილია ანთების მარკერების მომატება. იმუნურ პასუხში განსაკუთრებულ წვლილი მაკროფაგებს მიუძღვით<sup>112</sup>. მაკროფაგები გადამწყვეტ როლს თამაშობენ ადგილობრივი ჰომეოსტაზის შენარჩუნებაში ჯანმრთელ პაციენტებში და ხელს უწყობენ მრავალი ანთებითი პროცესის თავიდან აცილებას. ისინი ითვლებიან იმუნოსუპრესიულ უჯრედებად, რომელთა მთავარი ფუნქციაა ქსოვილების აღდგენა და ანგიოგენეზი.

ნორმაში მაკროფაგები აკუმულირდებიან ენდომეტრიოზით დაავადებული პაციენტის პერიტონეალურ სითხეში და ხელს უწყობენ ენდომეტრიოზული კერების ელიმინაციას<sup>113,114</sup>. თუმცა ენდომეტრიოზის დროს ეს ე.წ. „გამწმენდი“ პროცესი არასაკმარისია. ენდომეტრიოზით დაავადებულ ქალებს, სავარაუდოდ აღენიშნებათ უჯრედული იმუნიტეტის დარღვევა, რაც ხელს უწყობს დაავადების განვითარებას. ამ თეორიის სასარგებლოდ უნდა აღინიშნოს, რომ ენდომეტრიოზულ კერებში არსებული T და B ლიმფოციტები ხელს უწყობენ ამ უჯრედების ზრდას და აქვეითებენ ნატურალური კილერი უჯრედების ციტოტოქსიურობას<sup>115</sup>.

ე.წ გადაჭარბებულმა იმუნურმა პასუხმა შესაძლოა გამოიწვიოს ანთებითი პროცესი, თუმცა ბოლომდე უცნობია ანთებითი პროცესი იწვევს ენდომეტრიოზს, თუ პირიქით, ენდომეტრიოზია ანთებითი პროცესის გამომწვევი<sup>117</sup>.

ქრონიკული ტკივილი მცირე მენჯში ენდომეტრიოზის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული სიმპტომია, ის შესაძლოა გამოწვეული იყოს ანთებითი პროცესით და ენდომეტრიოზულ კერებში ინერვაციის მომატებით. ინერვაციის მომატება კი მაკროფაგებთან ასოცირდება, ვინაიდან მათი რიცხვი მკვეთრად მომატებულია ენდომეტრიოზით დაავადებული ქალის ნერვული ბოჭკოების ირგვლივ<sup>118</sup>. ენდომეტრიოზული კერა ხასიათდება ანთებითი პროცესით და ენდომეტრიოზული უჯრედების ზრდით. ის ფაქტი, რომ ენდომეტრიოზული ჰეტეროტოპიების



უმრავლესობა პერიტონეუმზე ვითარდება, გვაფიქრებინებს, რომ იმუნური სისტემის დარღვევა მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ენდომეტრიოზის პათოგენეზში. იმუნურ დისრეგულაციში კი მაკროფაგები ასრულებენ მნიშვნელოვან როლს, ვინაიდან მათი კონცენტრაცია მნიშვნელოვნადაა მომატებული პერიტონეალურ სითხეში.

არსებობს კვლევები, რომლის თანახმადაც ენდომეტრიოზის კიბოდ ტრანსფორმაციის მიზეზი ენდომეტრიოზულ კერაში არსებული ოქსიდაციური სტრესია<sup>119</sup>. ამაზე შესაძლოა გავლენა იქონიოს M2 მაკროფაგების შემცირებამ, რომელიც გამოხატავს ანტიოქსიდაციურ ფერმენტ ჰემე ოქსიგენაზას (HO-1); ასევე ცნობილია, რომ მაკროფაგები შესაძლოა შეიცავდეს რკინას და ამ გზით ხელი შეუწყოს საკვერცხის ენდომეტრიოზის კიბოდ გარდაქმნას<sup>120</sup>.

### **სისხლძარღვთა ენდოთელური ზრდის ფაქტორი**

ამ თეორიის თანახმად ენდომეტრიუმის უჯრედებს აქვთ მომატებული ანგიოგენეზი, რაც განპირობებულია სისხლძარღვთა ენდოთელური ზრდის ფაქტორით (VEGF). მას შემდეგ, რაც ექტოპიური ენდომეტრიუმი, მოხვდება პერიტონეუმზე იწყება სისხლძარღვოვანი ქსელის განვითარება. ეს საჭიროა იმისთვის, რომ ექტოპიური უჯრედები გადარჩნენ და დაავადება განვითარდეს. ამ თეორიას საფუძვლად უდევს ის ფაქტი, რომ საშუალო და მძიმე ფორმის ენდომეტრიოზით დაავადებულ ქალებში ენდოთელური ზრდის ფაქტორის მომატებული კონცენტრაცია იქნა ნანახი<sup>121</sup>.

### **გენეტიკური თეორია**

არაერთი მეცნიერი ვარაუდობს, რომ ენდომეტრიოზის პათოგენეზში მნიშვნელოვან როლს, სწორედ რთული მემკვიდრეობითი ფაქტორები ასრულებენ, კერძოდ კი პოლიგენური/მულტიფაქტორული ტიპი. პოლიგენურ/მულტიფაქტორულ ტიპზე საუბარია, როცა ფენოტიპი განისაზღვრება მრავალი გენის კომბინაციით და გარემო

ფაქტორებით. უამრავი ფაქტორია, რაც ართულებს ენდომეტრიოზის მემკვიდრეობითი ტიპის დადგენას. უპირველეს ყოვლისა ის ფაქტი, რომ ენდომეტრიოზის დიაგნოსტიკა ხდება ინვაზიური მეთოდით-ლაპაროსკოპიით ან ლაპაროტომიით<sup>122</sup>.

ენდომეტრიოზის გენეტიკური თეორია არ არის დადასტურებული, მაგრამ შეინიშნება ენდომეტრიოზის ოჯახური და ნათესაური ანამნეზი. ენდომეტრიოზის განვითარების რისკი პირველი რიგის ნათესავებში  $\approx 6\%$ -ია<sup>123</sup>. ასევე ენდომეტრიოზი აღწერილია ტყუპებში, განსაკუთრებით მონოზიგოტურ ტყუპებში<sup>124</sup>.

1999წ ავსტრალიაში ჩატარდა კვლევა ტყუპებში ენდომეტრიოზის შესასწავლად. კვლევის ფარგლებში 3298 მონოზიგოტურ და დიზიგოტურ ტყუპს დაეგზავნა კითხვარი, აქედან 3096-მა (94%) უპასუხა კითხვარს. 215 (7%) შემთხვევაში დაფიქსირდა ენდომეტრიოზი, აქედან 2% მონოზიგოტურ ხოლო 0.6% დიზიგოტურ ტყუპებში<sup>125</sup>.

ერთერთი პირველი, ვინც ენდომეტრიოზის პათოგენეზის გენეტიკური თეორია ივარაუდა, იყო ბიოლოგიის პროფესორი ბევერლი რენი. მან ჩატარა გამოკითხვა სპეციალური კითხვარით. კვლევაში მონაწილეობდა 350 პაციენტი, ვისაც ენდომეტრიოზის დიაგნოზი ქირურგიული ჩარევის შემდეგ დაუდასტურდა. შედეგები ენდომეტრიოზის ოჯახურ ანამნეზზე მიუთითებდა<sup>126</sup>. მე-20 საუკუნის დასაწყისში ისლანდიაში ჩატარდა ასევე კვლევა, სადაც მონაწილეობა მიიღო 750-მა პაციენტმა, რომლებსაც ქირურგიული ჩარევის შედეგად ჰქონდათ დადასტურებული ენდომეტრიოზი. აქაც გამოიკვეთა ენდომეტრიოზის ოჯახური ანამნეზი არა მარტო დეებში, არამედ ახლო ნათესავებშიც (ბიძაშვილ-მამიდაშვილებში)<sup>127</sup>.

კოსუგიმ და სხვებმა<sup>128</sup> აღმოაჩინეს, რომ ენდომეტრიოზულ ჰეტეროტოპიებში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით გაზრდილია მონოსომია 17-ის სიხშირე, ხოლო TP53 სიმსივნის სუპრესორული გენის ლოკუსი კი არ არსებობს. ენდომეტრიოზის 16 ნიმუშიდან 12-ს ჰქონდა მონოსომია 17, ხოლო დანარჩენ 4-ს არ აღენიშნებოდა TP53 ალელის ჰეტეროზიგოტურობა. PTEN სიმსივნის სუპრესორული გენის მუტაციები, რომელიც მდებარეობს 10q23-ზე, აღმოაჩინეს როგორც ენდომეტრიოზულ ქსოვილში,

ისე საკვერცხის ნათელ უჯრედოვან კარცინომაში<sup>129</sup>. ამ მუტაციურ ენდომეტრიოზულ უჯრედებს აქვთ უნარი ფალოპის მილების გავლის შემდეგ მიემაგრონ პერიტონეუმს, გადარჩნენ და იქ უკვე განიცადონ შემდგომი მუტაციები, რის შემდეგაც შესაძლოა განვითარდეს ენდომეტრიოზი. აღწერილია აგრეთვე მუტაციების ე.წ „დაგროვება“. თუ ეს დაგროვილი მუტაციები შეიცავს სიმსივნის სუპრესორ გენებს ან ონკოგენებს, მაშინ ენდომეტრიოზული უჯრედები შეიძლება გადაიზარდოს ავთვისებიან უჯრედებად<sup>130</sup>.

ყოველივე ზემოთ აღნიშნულით, შეიძლება აიხსნას ენდომეტრიოზსა და საკვერცხის ნათელუჯრედოვან კარცინომას შორის კავშირი.

რადგან ენდომეტრიოზი ესტროგენ დამოკიდებული დაავადებაა, გაჩნდა ინტერესი გამოეკვლიათ სტეროიდული ჰორმონების სინთეზში ჩართული გენები და მათი სასიგნალო გზები. ბოლო მეტა-ანალიზმა აჩვენა კავშირი ენდომეტრიოზსა და პროგესტერონის რეცეპტორების (PGR)-PROGINS პოლიმორფიზმს შორის გაერთიანებული OR: 1.94 (95% CI, 1.31-2.88) და ესტროგენის რეცეპტორის 1-PvuII პოლიმორფიზმს შორის გაერთიანებულ OR: 1.94 (95). % CI, 1.20-3.68)<sup>131,132</sup>. აღნიშნული თეორიის თანახმად, პაციენტებს, რომლებსაც აღენიშნებათ პროგესტერონის რეცეპტორების პოლიმორფიზმი აქვთ ენდომეტრიოზის მომატებული რისკი. თუმცა, ლიტერატურაში გვხვდება კვლევებიც, რომლებიც ასეთ მომატებულ რისკს არ ადასტურებენ. აღნიშნულიდან გამომდინარე, პროგესტერონის რეცეპტორების პოლიმორფიზმის და ენდომეტრიოზის კავშირის თეორია კვლევებით გამყარებას საჭიროებს.

ენდომეტრიოზის გენეტიკური თეორიის დასამტკიცებლად კიდევ ერთი კვლევა ჩატარდა ოქსფორდში და ავსტრალიაში. კვლევაში მონაწილეობდა შესაბამისად 56 და 196 ოჯახი, სადაც სამი ან მეტი წევრი იყო ენდომეტრიოზით დაავადებული. გამოიკვეთა კავშირის პიკი მე-7p ქრომოსომაზე. ვარიაციები-7p21.3 და 7p15.2 აღმოჩენილია გენებში HOXA10 და WNT4, რომლებიც მონაწილეობენ რეპროდუქციული სისტემის განვითარებაში. თუმცა ეს თეორია საჭიროებს სარწმუნო კვლევებით გამყარებას<sup>133</sup>.

ალბერსენმა და სხვებმა ჩაატარეს 588 ენდომეტრიოზით დაავადებული პაციენტის და 1534 კონტროლის გენოტიპირება Affymetrix 6.0 GeneChip-ით, რომელიც შეიცავს 906,000 SNP-ს. მათ დაადგინეს 20 SNP p-Trend მნიშვნელობებით  $10^{-4}$ -ზე ნაკლები და 12 აუტოსომური SNP p-მნიშვნელობებით  $9,4 \times 10^{-6}$  და  $1,56 \times 10^{-8}$  შორის. არსებობს მთელი რიგი გენები, რომლებიც მდებარეობს ამ ინფორმაციულ SNP-ებთან, მათ შორის FSTL5, ZNF366, HLA-G, TBL2, FOXP2, SNX16, MPDZ, PAPP A და KCTD12. მათი აზრით, შემდგომი კვლევები ხელს შეუწყობს ამ ასოციაციების განსაზღვრას და ენდომეტრიოზის პათოგენეზში ჩართული მნიშვნელოვანი გენების განსაზღვრას<sup>134</sup>.

მიუხედავად იმისა, რომ ენდომეტრიოზის ოჯახური ანამნეზი არა ერთი კვლევით დადასტურდა, ამ თეორიას ჯერ კიდევ, სჭირდება დასაბუთება, გენის ექსპრესიაში განსხვავებების შესწავლა და დაავადების ძირითადი ბიოლოგიის გაგება.

### **პერიტონეალური უჯრედების ტრანსფორმაცია**

პერიტონეალური უჯრედები მუცლის ღრუს ორგანოებს ფარავენ. სეროზული პერიტონეუმი ემბრიოლოგიურად დაკავშირებულია მიულერის სადინრებთან.

მეცნიერები ვარაუდობენ, რომ მეტაპლაზიის, ჰორმონული დისრეგულაციის ან იმუნური ფაქტორების გავლენით ეს უჯრედები გარდაიქმნიან ენდომეტრიუმის მსგავს უჯრედებად<sup>135,136</sup>.

ეს თეორია ხსნის იმ შემთხვევებს, სადაც რეტროგრადული მენსტრუაცია პრაქტიკულად შეუძლებელია იყოს ენდომეტრიოზის გამომწვევი.

### **ემბრიონული უჯრედების ტრანსფორმაცია**

ემბრიონული უჯრედები განვითარების ადრეულ სტადიებზე გვხვდება. ემბრიონული უჯრედების ტრანსფორმაციის თეორია ვარაუდობს, რომ ვოლფის ან მიულერის სადინრების ნარჩენი ემბრიონული უჯრედები პუბერტატის პერიოდში ესტროგენმა შესაძლოა, ენდომეტრიუმის მსგავს უჯრედებად გარდაქმნას<sup>137</sup>.

მიუღერის სადინრებიდან ქალის რეპროდუქციული სისტემის ორგანოგენეზი მრავალი მექანიზმით რეგულირდება, მათ შორისაა ანტიმიუღერული ჰორმონი. მიუღერის სადინრების ანომალურმა დიფერენციაციამ ან გადაადგილებამ ემბრიოგენეზის კრიტიკულ პერიოდში შეიძლება გამოიწვიოს პირველადი ენდომეტრიუმის უჯრედების გავრცელება მათ მიგრაციულ გზაზე, მენჯის ფსკერზე. ეს უჯრედები რჩება ინტაქტური სქესობრივი მომწიფების პერიოდამდე, შემდეგ კი ესტროგენების გავლენით აქტიურდება და იწვევს ენდომეტრიოზის განვითარებას. ასევე საინტერესოა ის ფაქტი, რომ მრავალრიცხოვანმა კვლევებმა აჩვენა მჭიდრო კორელაცია მიუღერის სადინრის ანომალიებსა და ენდომეტრიოზს შორის<sup>138,139,140</sup>. ეს თეორია ხსნის ენდომეტრიოზის ხშირ ლოკალიზაციას დუგლასის ფოსოში<sup>141</sup>, ასევე ნაყოფის და ახალშობილის ენდომეტრიოზს<sup>142</sup>. მაგრამ, ეს თეორია ვერ ხსნის მაგალითად: ფილტვის, კანის და ლიმფური ჯირკვლების ენდომეტრიოზს.

### იატროგენული პირდაპირი გზით იმპლანტაცია

ქირურგიული ოპერაციებისას (მაგ: საკეისრო კვეთა, მიომექტომია) ენდომეტრიალური უჯრედები შეიძლება, მექანიკურად ქირურგიულ განაკვეთში მოხვდეს და ნაწიბურის ენდომეტრიოზის გამომწვევად იქცეს<sup>143</sup>.

ნაწიბურის ენდომეტრიოზი გვხვდება 0,03-3,5%-ში<sup>144</sup> მუცლის წინა კედლის ენდომეტრიოზი განსაკუთრებით ხშირია საკეისრო კვეთის შემდგომ<sup>145,146,147</sup>.

მეცნიერები ვარაუდობენ, რომ ორსულობის დროს ენდომეტრიუმი ქმნის ხელსაყრელ მიკროგარემოს, რაც მის ტრანსპლანტაციას და იმპლანტაციას განსაკუთრებულად წარმატებულს ხდის. ამ ფაქტს ისიც ადასტურებს, რომ ნაწიბურის ენდომეტრიოზის შემთხვევებმა ბოლო წლებში მკვეთრად მოიმატა, რაც საკეისრო კვეთის გახშირებულ შემთხვევებს უკავშირდება<sup>148</sup>. ნაწიბურის ენდომეტრიოზი აღწერილია ასევე პაციენტებში, რომელთაც არ აღენიშნებოდათ სხვა სახის ენდომეტრიოზი, ეს კი გვაფიქრებინებს, რომ ენდომეტრიოზის სხვადასხვა ფორმას, შესაძლოა სხვადასხვა პათოგენეზური მექანიზმი ედოს საფუძვლად<sup>149</sup>.

## ენდომეტრიული უჯრედების ტრანსპორტირება

ეს არის პროცესი, როცა ენდომეტრიუმის ფრაგმენტები, რომლებიც შეიცავს, როგორც ეპითელურ უჯრედებს, ასევე სტრომას, ლიმფური ან სისხლის მიმოქცევის გზით ვრცელდება. ექსტრავაზაციის საშუალებით კი იგი შესაძლოა, ნებისმიერ ორგანოში მოხვდეს. ამ მექანიზმით შესაძლოა ავხსნათ ღრმა ენდომეტრიოზი და სხვადასხვა ორგანოსა თუ ქსოვილის ენდომეტრიოზი<sup>150</sup>.

მიეხედვად უამრავი კვლევისა, ენდომეტრიოზის ზუსტი პათოგენეზი ჯერ კიდევ უცნობია. არ არსებობს ენდომეტრიოზის არაინვაზიური ბიომარკერი, რაც გააადვილებდა ენდომეტრიოზის დიაგნოსტიკას. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ჯერ კიდევ უცნობია ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენის რეალური მნიშვნელობა და მისი კავშირი ენდომეტრიოზთან.

### კვლევის მიზანი:

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ახალშობილობის პერიოდში საშვილოსნოდან სისხლდენასა და მორფოლოგიურად დადასტურებულ ენდომეტრიოზს შორის კორელაციის დადგენა.

### ამოცანები

- ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენის გავრცელების შესწავლა თბილისის მდებარეობითი სქესის ახალშობილთა პოპულაციაში
- ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენის რისკ-ფაქტორების შესწავლა
- ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენის გენეტიკური წინასწარგანწყობის შესწავლა
- რეპროდუქციული, ანტენატალური და პერინატალური ანამნეზის შესწავლა ქალებში, რომელთა ახალშობილებსაც გამოუვლინდათ საშვილოსნოდან სისხლდენის ფენომენი

- რეპროდუქციული, ანტენატალური და პერინატალური ანამნეზის შესწავლა ქალებში, რომელთა ახალშობილებსაც არ გამოუვლინდათ საშვილოსნოდან სისხლდენის ფენომენი
- ანამნეზში ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენის ფენომენის შესწავლა პაციენტების იმ ჯგუფში, რომლებსაც ჩატარებული ოპერაციული მკურნალობის შემდეგ, ჰისტომორფოლოგიურად დაუდასტურდათ ენდომეტრიოზი
- ანამნეზში ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენის ფენომენის შესწავლა პაციენტების იმ ჯგუფში, რომლებსაც ჩატარებული ოპერაციული მკურნალობის შემდეგ, ჰისტომორფოლოგიურად არ დაუდასტურდათ ენდომეტრიოზი
- საკვლევი ჯგუფების შედეგების შედარებითი ანალიზი

**კვლევის ჰიპოთეზა:** ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენა არის მოზრდლილთა ენდომეტრიოზის პრეკურსორი

### **ნაშრომის მეცნიერული სიახლე**

- ქართულ პოპულაციაში პირველად ჩატარდა კვლევა ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენის კორელაციის დასადგენად რეპროდუქციული ასაკის ქალთა ენდომეტრიოზთან
- ქართულ პოპულაციაში პირველად ჩატარდა კვლევა ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენის გავრცელების დასადგენად
- დადგინდა ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენის გენეტიკური წინასწარგანწყობა, რაც შემთხვევათა 55.6%-ში გამოვლინდა ( $p < 0.0001$ )

## ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება

- კვლევის ფარგლებში სპეციალური სწავლება გაიარეს ნეონატოლოგებმა და ბებიაქალებმა, რომელთაც მიეწოდათ შესაბამისი ინფორმაცია ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენის მნიშვნელობის შესახებ
- გაიზარდა ცნობადობა ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენის შესახებ მეან-გინეკოლოგებში, ნეონატოლოგებში, ბებიაქალებში და პაციენტებში
- მომზადდა და დაიბეჭდა ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენის შესახებ რამდენიმე ათასი საინფორმაციო ბროშურა, რომლებიც გადაეცემათ პაციენტებს

## II ლიტერატურის მიმოხილვა

ასს-ს შესახებ ცნობები ჯერ კიდევ მე-16 საუკუნიდან არის ცნობილი. Louise Bourgeois იყო ფრანგი მედდა, რომელმაც 3 წიგნად გამოაქვეყნა პირად გამოცდილებაზე დაფუძნებული მასალები<sup>151</sup>. მე-2 წიგნში აღწერილია შემთხვევა, როცა ახალშობილს აღენიშნა საშვილოსნოდან სისხლიანი გამონადენი; ის აღნიშნავდა, რომ მსგავსი შემთხვევა პრაქტიკაში არ ჰქონია და ამ ფაქტს ხსნიდა უკიდურესი სიცხით, რომელსაც შეუძლია საშვილოსნოს ფუნქციის დარღვევა და სისხლის გარეთ გამოდევნა.

მე-17 საუკუნეში ჯოან ბონმა გამოაქვეყნა 2 კლინიკური შემთხვევის აღწერა<sup>152</sup>, სადაც ახალშობილებს მე-4 და მე-5 დღეს აღენიშნათ სისხლიანი გამონადენი საშვილოსნოდან. პირველი ახალშობილი 3წ ასაკში დაიღუპა საშოდან სისხლდენით, მეორესთან კი 12წ ასაკში დადგა მენოპაუზა.



მე-18 საუკუნეში დასავლურ ლიტერატურაში გაჩნდა გერმანელი კათოლიკე მღვდლის ალბერტუს მაგნუსის პუბლიკაციები, სადაც ის აღწერდა გოგონა ახალშობილებში საშვილოსნოდან სისხლიანი გამონადენის შემთხვევებს<sup>153</sup>.

1797წ ბრიტანულ პედიატრიულ სახელმძღვანელოში ექიმ მაიკლ ანდერვუდის მიერ მოხსენიებულია ასს-ს ფენომენი<sup>154</sup>, თუმცა პირადი გამოცდილება არ არის აღწერილი. ასს-ს ის განიხილავს, როგორც არანაირი კლინიკური ღირებულების მქონე ფენომენს, რომელიც რამდენიმე დღე გრძელდება და მკურნალობის გარეშე გაივლის.

1812წ გერმანელმა მეანმა ნეგელმა გამოსცა სახელმძღვანელო, რომელიც მოიცავდა, როგორც მეანობას, ისე ქალის ყველა დაავადებას, რომელიც იმ დროისათვის ცნობილი იყო<sup>155</sup>. აღნიშნულ წიგნში ერთი თავი მიეძღვნა ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენის ფენომენს. ნეგელი სკეპტიკურად იყო განწყობილი ასს-ს მიმართა და თვლიდა, რომ აქამდე გამოქვეყნებული ასს-ს შემთხვევები არადაამაჯერებელი იყო და დაფუძნებული იყო მცდარ ინფორმაციებზე. მისი აზრით, ეს სისხლიანი გამონადენი სულაც არ იყო მენსტრუაციის მსგავსი. ის ასევე შეიძლებოდა ყოფილიყო ურეთრიდან ან სწორი ნაწლავიდან.

ფრანგულ ლიტერატურაში ასს-ს გენიტალურ კრიზისად მოიხსენიებდნენ<sup>156</sup>.

მე-19 საუკუნეში კულინგტონმა თავი მოუყარა ძველ პუბლიკაციებს და გამოაქვეყნა ნაშრომი ასს-ს პირველი ცნობების შესახებ<sup>153,156</sup>.

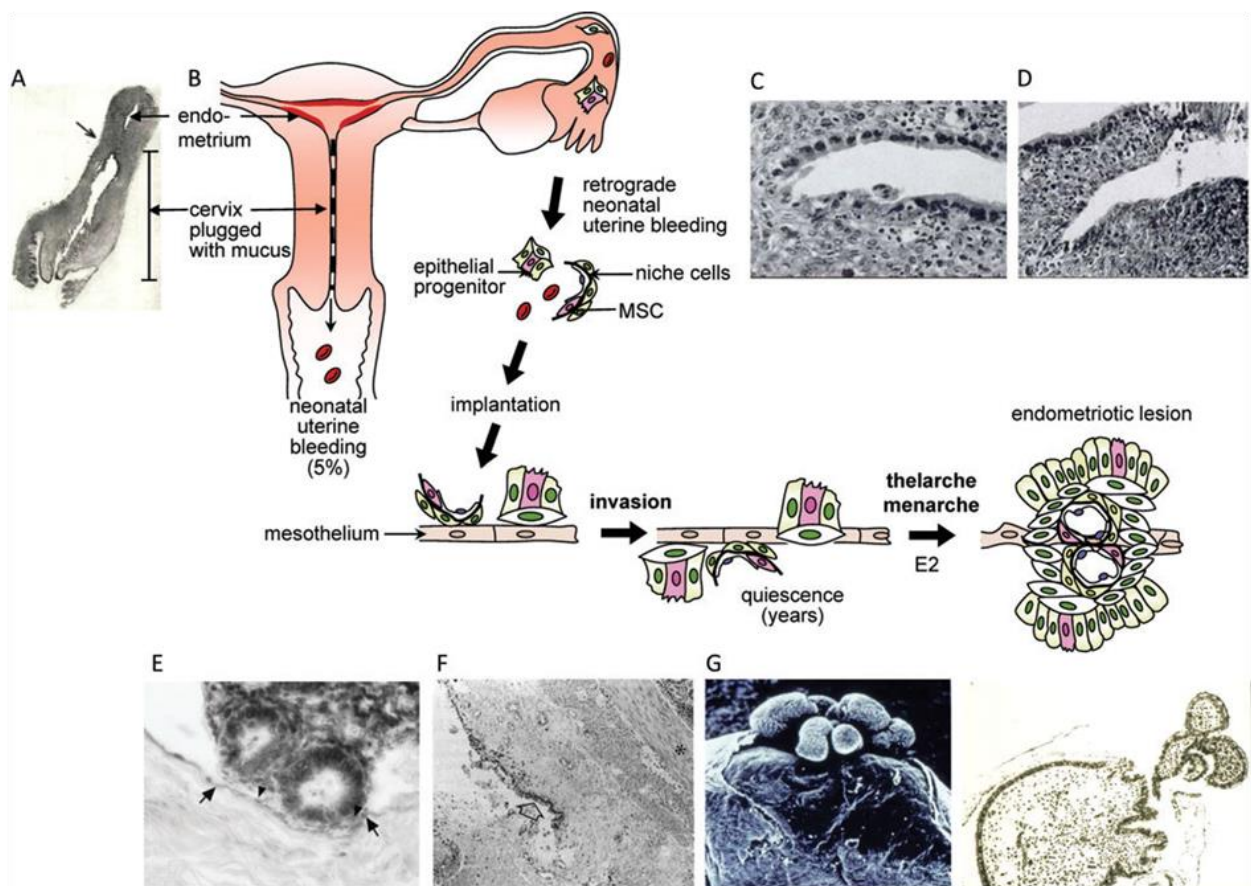
ახალშობილის საშვილოსნოდან სისხლდენის შემთხვევის პირველი დეტალური აღწერა იმ კონტექსტში, რა კონტექსტშიც დღეს ჩვენ მას განვიხილავთ, გამოქვეყნდა 1822წ კარუსის მიერ. აღწერილი იყო შემთხვევა, სადაც ახალშობილ გოგონას დაბადებიდან მე-3 დღეს დაეწყო მენსტრუაციის მსგავსი სისხლიანი გამონადენი საშვილოსნოდან, რომელიც 6 დღე გაგრძელდა<sup>157</sup>.

მე-19 საუკუნეში ქვეყნდება ასევე საინტერესო პუბლიკაციები ავტორებისგან Jardine<sup>158</sup> და Williams<sup>159</sup>, სადაც ასს ასევე მოიხსენიება, როგორც მენსტრუალური ნაკადი.

1904წ ავსტრიელმა მეან-გინეკოლოგმა ჯოზეფ ჰალბანმა გამოაქვეყნა ნაშრომი “on fetal menstruation and its meaning”, სადაც ის აღწერს 8 თვის ნაყოფის საშვილოსნოს. მისი დაკვირვებით საშვილოსნო საგრძნობლად ჰიპერემიულია, თუმცა ანთებითი პროცესით გამოწვეული ჰიპერემია გამორიცხა და ასევე საშვილოსნოს ლორწოვანი გარსი განიცდის იგივე ცვლილებებს, რასაც მოზარდი გოგონების ენდომეტრიუმი მენსტრუაციის წინ<sup>60</sup>. ასს-ს ის განიხილავდა, როგორც ფიზიოლოგიურ ფენომენს, რომელიც ხდებოდა დედის ჰორმონების ზეგავლენით.

ასს-ს ხელახლა მიექცა ყურადღება მე-20 საუკუნეში, მას შემდეგ, რაც გაჩნდა კვლევები, რომლის მიხედვითაც ასს განიხილება, როგორც ადრეულ ასაკში განვითარებული ენდომეტრიოზის ერთ-ერთი პათოგენეზური მექანიზმი.

ასს-ს მექანიზმი იგივეა, რაც მენსტრუაციის დროს, ხდება ენდომეტრიუმის დესქვამაცია მოცირკულირე ჰორმონების ზეგავლენით.



ჩვენთვის ცნობილია, რომ მოზარდთა ენდომეტრიოზის შემთხვევები გაცილებით მეტია იმ პაციენტებში, ვისაც აღენიშნება მიულერის ანომალიები<sup>161</sup>, განსაკუთრებით მენსტრუალური სისხლის ევაკუაციასთან ასოცირებული ანომალიები. ბუნებრივია, რომ ასეთ ახალშობილებთან, ვისაც საშვილოსნოს ყელი ლორწოთი აქვთ ამოვსებული, თუ მისი გამტარობა სხვა მიზეზით არის დაბლოკილი, მენსტრუალური სისხლი მიედინება რეტროგრადულად. ცნობილია, რომ ენდომეტრიოზით დაავადებული მოზარდების 11-40% აღენიშნება მიულერის სხვადასხვა ანომალია. ამის შესასწავლად ოლივმა და ჰენდერსონმა<sup>162</sup> ინტრაოპერაციულად შეისწავლა 64 ქალი მიულერის ანომალიით და დოკუმენტურად დაასაბუთა მონაცემები: ენდომეტრიოზის არსებობა ან არ არსებობა, ფალოპის მილების ანომალია, ჰემატოკოლპოსი, ჰემატომეტრა და საშვილოსნოდან ან საშოდან სისხლის ევაკუაციის შეფერხების მიზეზები. ენდომეტრიოზი აღმოჩნდა 13-დან 10 შემთხვევაში, სადაც პაციენტს აღენიშნებოდა სისხლის ევაკუაციის პრობლემა, ხოლო იქ სადაც ეს პრობლემა არ იყო 16-ს 43-დან, რაც შესაბამისად 77% და 43%-ია. აქედან გამომდინარე ვიღებთ სტატისტიკურად სარწმუნო მონაცემს  $P < 0.01$  (Yang et al. 2012), რომ მიულერის ანომალიები კორელაციაშია მცირე მენჯის პერიტონეუმის ენდომეტრიოზთან.

ცალკე გამოკვლევის საგანია ის, თუ რატომ არ ვითარდება ყველა პაციენტთან ენდომეტრიოზი, მიუხედავად რეტროგრადული მენსტრუაციისა.

1974წ კაიზერმა და გრასელმა გამოიკვლია როგორც ხილული ასევე ფარული საშვილოსნოდან სისხლდენის არსებობა ახალშობილებში<sup>163</sup>. კვლევაში ჩართული იყო 74 ახალშობილი გოგონა დაბადებიდან პირველი 14 დღის მანძილზე. ფარული სისხლდენის აღმოჩენა ხდებოდა სპეციალური ჩხირების საშუალებით, ე.წ. „დადებითი ჰემოგლობინის ტესტი“. აღმოჩნდა, რომ ხილული სისხლდენა აღენიშნა 4 ახალშობილს (5.3%), ხოლო ფარული 46-ს (61.3%). საშვილოსნოდან სისხლდენა ძირითადად აღინიშნებოდა დაბადებიდან მე-3–7 დღეებში და საშუალოდ 3 დღე გრძელდებოდა. ასეთივე კვლევა ჩაატარა 1976წ ჰუბერმა (Huber, 1976) 350 გოგონა ახალშობილზე, რომლის მიხედვითაც 3.3%-ში დაფიქსირდა ხილული საშვილოსნოდან სისხლდენის შემთხვევა, ხოლო 25.4%-ში ფარული. სისხლიანი გამონადენის სიხშირე უმრავლეს

შემთხვევაში დაბადებიდან მე-5 დღეზე მოდიოდა. ყოველივე ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ ახალშობილთა საშვილოსნოდან ხილული სისხლდენა შემთხვევათა ~3-5% აღინიშნება, ხოლო ფარული 25-60%-ში.

ზოგიერთი კვლევის თანახმად, ახალშობილთა ≈61% აქვს ფარული სისხლიანი გამონადენი საშვილოსნოდან<sup>164</sup>. მაგრამ, ამ შემთხვევაში სისხლდენა არ არის დედის ჰორმონების ფლუქტუაციასთან დაკავშირებული. კვლევების თანახმად, ახალშობილთა დედებს, რომლებსაც აღენიშნებოდათ ხილული სისხლდენა საშვილოსნოდან აქვთ მკვეთრად მომატებული ესტროგენების, ფოლიკულომასტიმულირებელი და მალუთეინიზირებელი ჰორმონების და დაბალი პროგესტერონის დონე სისხლში, იმ ახალშობილების დედებთან შედარებით, რომლებსაც აღენიშნებოდათ ფარული სისხლდენა საშვილოსნოდან.

1997წ გამოქვეყნდა კლინიკური შემთხვევა<sup>165</sup>, სადაც აღწერილი იყო ახალშობილის ენდომეტრიოზი და ასევე ჰიდრომეტროკოლპოსი და მაკკუსიკ-კაუფმანის სინდრომი, იშვიათი გენეტიკური დაავადება, რომლის დროსაც აღინიშნება საშოს სტენოზი ან აგენეზია. ახალშობილი დაიბადა 4800გ, გართულებული მშობიარობის გამო დაიღუპა 8 დღის შემდეგ. აუტოფსიაზე ნანახი იქნა ენდომეტრიოზული ჰეტეროტოპიები პერიტონეუმზე და სიგმურ ნაწლავზე. დიაგნოზი მოგვიანებით მორფოლოგიურად დადასტურდა.

1955წ თავიანთ ნაშრომში ობერმა და ბერნშტაინმა<sup>6,166</sup> გამოაქვეყნეს აუტოფსიის შედეგები, რომელშიც აღწერილი იყო 169 ახალშობილი გოგონას საშვილოსნო და საკვერცხეები. შემთხვევათა 65%-ში ენდომეტრიუმი იყო ინდიფერენტულ ან პროლიფერაციის ფაზაში, სეკრეტორული აქტივობა და დეციდუური ცვლილებები აღინიშნა შემთხვევათა 5%-ში. მენსტრუალური ცვლილებები აღენიშნა 5 პაციენტს, ყველა მათგანი იყო მშობიარობიდან 3 დღის მანძილზე დაღუპული. აღნიშნულ პაციენტებს საშვილოსნოს ღრუში აღენიშნათ სისხლის კოლტები, ხოლო მიკროსკოპულად ერთროციტები და დესქვამაციური ენდომეტრიუმის ფრაგმენტები.

არსებობს ენდომეტრიოზის დოკუმენტურად დადასტურებული შემთხვევები მენარხემდელი ასაკის გოგონებში<sup>167</sup>. ასეთ შემთხვევაში, ენდომეტრიოზის პათოგენეზი განსხვავდება სემპსონის მიერ 1927წ შემოთავაზებული რეტროგრადული თეორიისგან. ეს შეიძლება აიხსნას პერიტონეალური

უჯრედების ტრანსფორმაციით, მიუღერის ემბრიონული უჯრედების ტრანსფორმაციით ან რეტროგრადული მენსტრუაციით ახალშობილობის პერიოდში. 2009წ ებერტმა ივარაუდა, რომ მენარხემდელი პერიოდის ენდომეტრიოზიც შესაძლოა კავშირში იყოს რეტროგრადულ მენსტრუაციასთან, თუ გავითვალისწინებთ საშვილოსნოს სეკრეტორულ აქტივობას ახალშობილობის პერიოდში. თუმცა პერიტონეალური უჯრედების ტრანსფორმაციის ან მიუღერის ემბრიონული უჯრედების ტრანსფორმაციის თეორიის სასარგებლოდ უნდა ითქვას, რომ არსებობს ჰისტომორფოლოგიურად დადასტურებული ენდომეტრიოზის შემთხვევები პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ როკიტანსკი-კიუსტერ-ჰაუზერის სინდრომი<sup>168</sup>, რომლის დროსაც პაციენტს არ აქვს საშვილოსნო და შესაბამისად ენდომეტრიუმი. თუმცა, აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ენდომეტრიოზის პათოგენეზი მულტიფაქტორულია და ის მხოლოდ ერთი პათოგენეზური მექანიზმით ვერ აიხსნება.

მენარხემდე ასაკის გოგონებში ენდომეტრიოზული ჰეტეროტოპიები იგივეა, რაც მოზრილთა ენდომეტრიოზი. ჰეტეროტოპია შეიცავს წითელ კერებს ვრცელი ნეოანგიოგენეზით, ხშირად საკვერცხის ენდომეტრიომატ კი შეიძლება შეგვხვდეს. აღწერილია მენარხემდელი ასაკის გოგონებში პერიტონეალური ენდომეტრიოზის 5 შემთხვევა, პაციენტებს არ აღენიშნებოდათ საშვილოსნოს ან საშოს რაიმე სახის განვითარების ანომალია, ჰეტეროტოპიებში აღინიშნება ანთებითი ცვლილებები, სისხლძარღვოვანი პროლიფერაცია, გრანულაციური ქსოვილი, ჰემოსიდერინი, შემაერთებელი ქსოვილი, მეზოთელიუმის და მაკროფაგების პროლიფერაციით<sup>167,169</sup>. 2002წ გამოქვეყნდა კვლევების მიმოხილვა, რომელიც აღწერდა სიმპტომურ მოზარდებში ენდომეტრიოზის არსებობას. კვლევაში აღნიშნულია, რომ მოზარდების ენდომეტრიოზი ხშირ შემთხვევაში მწვავედ მიმდინარეობს და ხშირია შეხორცებითი პროცესები და საკვერცხის ენდომეტრიომატ კი.

1971წ ჰუბერის მიერ გამოქვეყნებულ კვლევაში აღწერილია ნაყოფის, ახალშობილის და ბავშვის 82 საშვილოსნო<sup>170</sup>. კვლევის მიხედვით ორსულობის 20კვ ვადამდე ენდომეტრიუმში არ გვხვდება ჯირკვლოვანი უჯრედები. ჯირკვლების უჯრედული დიფერენცირება და სტრომის წარმოქმნა იწყება მოგვიანებით. ენდომეტრიუმში სეკრეტორული ცვლილებები იწყება ორსულობის 34კვირის შემდეგ. სეკრეტორული აქტივობის პიკი გვაქვს დაბადებისას და ხასიათდება დიდი ცილინდრული ეპითელიური უჯრედების არსებობით ნათელი ციტოპლაზმით და სანათურში შესამჩნევი გლიკოგენის და მუცინის არსებობით. ენდომეტრიუმის რეგრესი კი იწყება დაბადების შემდეგ მალევე და უკვე მე-2 კვირას ენდომეტრიუმს სეკრეტორული აქტივობის ნიშნები აღარ აღენიშნება. ამის მიზეზი არის ის, რომ ორსულობის პერიოდში ნაყოფი პლაცენტის საშუალებით იღებს ენდომეტრიუმის ტრანსფორმაციული აქტივობისთვის საჭირო ესტროგენების და პროგესტერონის გარკვეულ რაოდენობას, ხოლო ეს მიწოდება დაბადებისთანავე წყდება. შესაბამისად ქვეითდება ამ ჰორმონების დონე ახალშობილის სისხლში და იწყება ენდომეტრიუმის რეგრესი.

ლიტერატურაში გვხვდება კვლევები, სადაც აღწერილია ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენის კავშირი ფეტომატერნულ მდგომარეობებს: მცირე წონის ახალშობილი, ნაადრევი და ვადაგადაცილებული მშობიარობა, პრეეკლამფსია და ენდომეტრიოზის შორის<sup>171</sup>.

ლევინ და სხვა მკვლევარებმა<sup>172</sup> 3 სხვადასხვა ჯგუფში გამოიკვლიეს ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენის სიხშირე. პირველი ჯგუფი იყო საკონტროლო ჯგუფი, კოჰორტა მოიცავდა 1207 გოგონა ახალშობილს, 1წ განმავლობაში დაბადებულს სტრასბურგის ერთ-ერთ სამშობიარო სახლში 1961-1962წწ. ასს-ს გავრცელება ამ ჯგუფში იყო 4.7% (57/1,207). მეორე ჯგუფში შედიოდა 584 ნაადრევად დაბადებული გოგონა ახალშობილი, დაბადებისას მასით <2,500გ, რომლებიც მკურნალობას განაგრძობდნენ ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში. ასს-ს შემთხვევები მცირედ აღემატებოდა საკონტროლო ჯგუფს და 6.2% (36/584) შეადგენდა; განსხვავება არ არის სტატისტიკურად სარწმუნო ( $p = 0.22$ ). მესამე ჯგუფში შედიოდა 272 დროული და ვადაგადაცილებული გოგონა ახალშობილი და ასს შემთხვევები მნიშვნელოვნად მაღალი იყო ვიდრე

საკონტროლო ჯგუფში-14% 38/272 ( $p < 0.0001$ ); აქედან გამომდინარე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ახალშობილის მცირე მასა გარკვეულ კავშირშია ასს-თან, თუმცა ეს თეორია კვლევებით უნდა გამყარდეს. ასევე, ორსულობის გართულებები, რომლებიც ნაყოფის მდგომარეობაზე მოქმედებს, ზრდის ასს-ს რისკს.

კვლევების თანახმად<sup>172</sup> დედებში რომელთაც აღენიშნებათ საშუალო და მძიმე ფორმის პრეეკლამფსია სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალია ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენის რისკი. ფიზიოლოგიურად მიმდინარე ორსულობისას და მშობიარობის დროს ნაყოფის ენდომეტრიუმი პროგესტერონის მიმართ ინდიფერენტულია. ხოლო თუ გვაქვს ნაყოფის დისტრესი, რაც ხშირია პრეეკლამფსიის დროს ენდომეტრიუმი ხდება მგრძნობიარე პროგესტერონის მიმართ და შედეგად ვიღებთ დეციდუალიზაციას და საშვილოსნოდან სისხლიან გამონადენს.

არა ერთი კვლევით დასტურდება, რომ ასს კავშირშია გესტაციურ ასაკსა და ენდომეტრიუმის მდგომარეობასთან. მათ შორისაა 1979წ სერბეთში ჩატარებული კვლევა<sup>173</sup>, რომლის მიხედვითაც ასს-ს შემთხვევები დროულ ახალშობილებში იყო 3.9% (96/2,241), ნაადრევ ახალშობილებში 0.8% (1/126) და ვადაგადაცილებულებში 9.1% (10/110); ამ კვლევის სტატისტიკური ანალიზი გვიჩვენებს, რომ ასს-ს შემთხვევების სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობაა ნაადრევ და ვადაგადაცილებულ ახალშობილებში ( $p = 0.004$ ) და ასევე დროულ და ვადაგადაცილებულ ახალშობილებში ( $p = 0.009$ ); შესაბამისად ვადაგადაცილება არის ასს-ის რისკ-ფაქტორი. ნაადრევად დაბადებული ახალშობილები კი ერთგვარად დაცულნი არიან ასს-ს განვითარებისგან.

1987წ-დან 2013წ-მდე ასს პრაქტიკულად მივიწყებული იყო, ვინაიდან დროის ამ შუალედში არ გამოქვეყნებულა მნიშვნელოვანი სამეცნიერო პუბლიკაცია მის შესახებ. ასს-ს ყურადღება ხელახლა მიექცა ივო ბროსენის 2013წ პუბლიკაციის შემდეგ, სადაც მან მცირე მენჯის პერიტონეუმის ენდომეტრიოზის და მენარქემდე განვითარებული ენდომეტრიოზის პათოგენეზურ მექანიზმად ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენა ივარაუდა. მან ასევე აღწერა ახალშობილის საშვილოსნოს ანატომია და ის

მიზეზები თუ რატომ ხდება ამ პერიოდში სისხლის რეტროგრადულად გადასვლა პერიტონეუმის ღრუში.

2013წ-დან უკვე აქტიურად ქვეყნდება პუბლიკაციები, ინგლისში, გერმანიაში, იტალიაში და საფრანგეთში, სადაც ასს განიხილება არა როგორც ფიზიოლოგიური მოვლენა, არამედ ენდომეტრიოზის სავარაუდო პათოგენეზური მექანიზმი.

2016წ გამოქვეყნდა ივო ბროსენის, ჯუზეპე ბენაჯიანოს და სხვა ავტორების პუბლიკაცია<sup>174</sup>, სადაც ასს მოიაზრება, როგორც ნაყოფის დისტრესის გამომხატველი ფენომენი. ისინი მოუწოდებენ სამშობიარო სახლის მედპერსონალს ასს-ს სისტემატიური რეგისტრაციისკენ.

ამავე პუბლიკაციაში ისინი ხაზგასმით აღნიშნავენ, რომ ახალგაზრდა ასაკში განვითარებული ენდომეტრიოზი განსხვავდება მოზრდილთა ენდომეტრიოზისგან მიმდინარეობის სიმწვავეთ და ხასიათდება ძლიერ გამოხატული ანგიოგენეზით და საკვერცხის ენდომეტრიოზის ფორმირებით. ამ ყველაფრის ხელშემწყობი ფაქტორი კი შესაძლოა იყოს ახალშობილობის პერიოდში რეტროგრადული მენსტრუაცია.

2017წ-დან გამოქვეყნდა პუბლიკაციები<sup>175</sup>, სადაც აღწერილია ენდომეტრიუმში არსებული ღეროვანი უჯრედების როლი ადრეულ ასაკში განვითარებული ენდომეტრიოზის პათოგენეზში. ახალშობილობის პერიოდში რეტროგრადულად გადასული ენდომეტრიუმის უჯრედები რჩებიან პერიტონეუმის ფურცლებზე და აქტიურდებიან სქესობრივი მომწიფების პერიოდში ესტროგენების ზეგავლენით. შედეგად ვითარდება ენდომეტრიოზი.

2020წ სტეფან გორდტსმა და სხვა ავტორებმა გამოაქვეყნეს პუბლიკაცია<sup>176</sup>, რომლის მიხედვითაც გესტაციური ასაკი გამოიკვეთა, როგორც ასს-ს რისკ-ფაქტორი.

ჩატარებული კვლევის მიხედვით ნაადრევ ახალშობილებში ასს დაფიქსირდა შემთხვევათა 0.78%-ში, ხოლო ვადაგადაცილებულ ახალშობილებში 9.10%-ში. სხვაობა სტატისტიკურად სარწმუნო აღმოჩნდა.



2022წ გამოქვეყნდა რეტროსპექტული კოჰორტული კვლევა<sup>177</sup>, რომელშიც მონაწილეობდა 2013-2017წწ-ში დაბადებული 807 მდედრობითი სქესის ახალშობილი. 807 ახალშობილიდან მხოლოდ 25-ს აღმოაჩნდა ასს, რაც 3.1%-ს შეადგენდა. ასევე გამოიკვეთა ასს-ს რისკ-ფაქტორები: გესტაციური ასაკი და დედის ასაკი. რაც უფრო დიდი იყო ორსულობის ვადა (>39-40კვ) და რაც უფრო ახალგაზრდა იყო დედა, მით მეტი ასს-ს შემთხვევა დაფიქსირდა. ეს მონაცემები იყო სტატისტიკურად სარწმუნო.

### III კვლევის მეთოდოლოგია

კვლევა არის პროსპექტული-კითხვარზე დაფუძნებული და რეტროსპექტული. ბუნების მიხედვით ეს კვლევა არის რაოდენობრივი და ობსერვაციული (კორელაციური); რეტროსპექტული კვლევა დიზაინის მიხედვით არის კლინიკური შემთხვევის ინდივიდუალური აღწერა (case control study); შესწორებული შანსების შეფარდება (odds ratio) და 95% სანდოობის ინტერვალი გამოთვლილია  $\chi$  კვადრატის ტესტის საშუალებით. საშუალოების შედარება მოხდა T ტესტის გამოყენებით.

სოციალურ მეცნიერებებში რაოდენობრივი კვლევის მეთოდებს შორის განსაკუთრებით გავრცელებულია მასობრივი გამოკითხვა, სოციალური ექსპერიმენტი და რაოდენობრივი კონტენტ-ანალიზი. უპირველეს ყოვლისა, უნდა აღინიშნოს, რომ რაოდენობრივი კვლევის მეთოდები უაღრესად პოპულარული და ფართოდ გავრცელებულია მთელ რიგ სამეცნიერო დისციპლინებში, როგორც სოციალურ, ისე ტექნიკურ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებებში. რაოდენობრივი კვლევის მეთოდები მონაცემების მოპოვების საიმედო და აღიარებულ ტექნიკადაა მიჩნეული. ის საშუალებას იძლევა, სწორად განხორციელებული შერჩევის შემთხვევაში, მოსახლეობის ფართო ჯგუფებზე და გარკვეული საზოგადოების მასშტაბითაც კი მოხდეს შედეგების განზოგადება, რაც რაოდენობრივი კვლევის მეთოდების განსაკუთრებულ სანდოობაზე მეტყველებს. კვლევა ტარდება სპეციალურად შემუშავებული კითხვარების ან სტრუქტურირებული ინტერვიუს საშუალებით.

## **T ტესტი დამოუკიდებელი ჯგუფებისთვის**

ჩვენს კვლევაში მიზნად დავისახეთ დაგვედგინა არსებობდა თუ არა კავშირი ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენასა და მოზრდილთა ენდომეტრიოზს შორის. მონაცემთა დამუშავება მოხდა IBM SPSS პროგრამის საშუალებით (Statistical Package for Social Sciences). მეთოდებიდან გამოყენებულ იქნა მარტივი T- ტესტი და დამოუკიდებლობის ხი-კვადრატ კრიტერიუმი;

რაოდენობრივი კვლევის მეთოდები საშუალებას იძლევა, სწორად განხორციელებული შერჩევის შემთხვევაში, მოსახლეობის ფართო ჯგუფებზე მოხდეს შედეგების განზოგადება<sup>178</sup>. რაოდენობრივი კვლევის მეთოდები წარმოადგენს სისტემატიზირებულ გამოკვლევას სტატისტიკური, მათემატიკური და კომპიუტერული ტექნიკის გამოყენებით. მონაცემი გამოიხატება ციფრებში, მაგ: სტატისტიკური მონაცემი, პროცენტული მაჩვენებელი და ა.შ. ეს ნიშნავს რომ რაოდენობრივი კვლევისას მკვლევარი უსვამს რესპოდენტს სპეციფიურ შეკითხვას და ღებულობს კონკრეტულ პასუხს. ამ პასუხების შეჯამებით და ანალიზით ხდება მაჩვენებლის მიღება. მკვლევარი მიღებული მონაცემების სტატისტიკურ დამუშავებას აწარმოებს და ვარაუდობს რომ გარკვეულ პოპულაციაზე ჩატარებული კვლევის შედეგის განზოგადება შესაძლებელი იქნება უფრო დიდ პოპულაციაზე. მკვლევართა შორის არსებობს შეხედულება, რომ რაოდენობრივი კვლევის მეთოდები ობიექტური რეალობის უკეთესი ასახვაა, ვიდრე თვისობრივი, რომლებიც დამოკიდებულია მკვლევარის სუბიექტურ ინტერპრეტაციაზე (კრესველი, 2007). რაოდენობრივი კვლევისას ხდება გარკვეული მახასიათებლის (ცვლადის) შერჩევა და შემდეგ იმის განსაზღვრა თუ როგორ არის იგი განაწილებული პოპულაციაში. შესაძლებელია მონაცემების შეგროვება მრავალი ცვლადის შესახებ – კითხვარებით ან დაკვირვებით. ეს ცვლადები შეიძლება იყოს დამოკიდებული ან დამოუკიდებელი, რაოდენობრივი და კატეგორიული.

ჩვენს კვლევაში დამოუკიდებელი ცვლადებია:

1. სოციო-დემოგრაფიული მონაცემები:

- ასაკი
  - ეროვნება
  - ოჯახური მდგომარეობა
  - დაუქორწინებელი
  - ამჟამად ქორწინებაში მყოფი
  - განქორწინებული
  - ქალიშვილი
2. ქცევითი განზომილებები
- მწვევლობის სტატუსი
  - მწვეველი
  - არამწვეველი
  - ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარება
  - დიახ
  - არა
3. რეპროდუქციული ანამნეზი
- პირველადი უნაყოფობა
  - დიახ
  - არა
  - მეორადი უნაყოფობა
  - დიახ
  - არა
  - ორსულობა
  - მშობიარობა
  - აბორტი
  - შვილების რაოდენობა
4. სამეანო ანამნეზი
- ფიზიოლოგიური მშობიარობა

- საკეისრო კვეთა
- მაშებით მშობიარობა
- მშობიარობა ვაკუუმ ექსტრაქციით

5. ტკივილის სინდრომი

- დისმენორეა
- დიზურია
- დისჩეზია
- დისპარეუნია

6. ექოსკოპიური მონაცემები

- 2D ექოსკოპია
- 3D ექოსკოპია

დამოკიდებული ცვლადია:

ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენის არსებობა

T ტესტი ამოწმებს არსებობს თუ არა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება ორი ჯგუფის საშუალოებს შორის.

ნულოვანი ჰიპოთეზა T ტესტის შემთხვევაში იქნება ასეთი: ორი ჯგუფის /ორი პოპულაციის საშუალოები არის ტოლი რომელიმე რაოდენობირივი ცვლადისთვის. ჩვენს კვლევაში ნულოვანი ჰიპოთეზაა: ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენა არ არის მოზრდილთა ენდომეტრიოზის ბიომარკერი.

ალტერნატიული ჰიპოთეზაა: ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენა არის მოზრდილთა ენდომეტრიოზის ბიომარკერი.

ცხადია, მკვლევარს არ შეუძლია მთელი პოპულაციის შესწავლა, ამიტომ დაკვირვება ხდება შერჩევით ერთობლიობაზე, იმ შემთხვევაშიც კი, თუ პოპულაციაში (ანუ გენერალურ ერთობლიობაში) ჯგუფების საშუალოები ტოლია, შერჩევის საშუალოები შეიძლება განსხვავდებოდეს ერთმანეთისგან მცირედით. T ტესტი გვეუბნება ორი ჯგუფის საშუალოები არის თუ არა საკმარისად განსხვავებული ერთმანეთისგან, ანუ ეს განსხვავება არის თუ არა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი  $P < 0.05$ .

### **დამოუკიდებლობის ხი-კვადრატ კრიტერიუმი;**

დამოუკიდებლობის ხი-კვადრატ კრიტერიუმი გამოიყენება იმის დასადგენად, არის თუ არა კავშირი ორ თვისობრივ ცვლადს შორის. ხი კვადრატ-სტატისტიკა ზომავს ჯამურ განსხვავებას დაკვირვებულ და მოსალოდნელ სიხშირებს შორის. ხი კვადრატ-სტატისტიკის დიდი მნიშვნელობა მიუთითებს იმაზე, რომ დაკვირვებულ და მოსალოდნელ სიხშირებს შორის არის დიდი განსხვავება, რაც იმას ნიშნავს, რომ ცვლადებს შორის არსებობს კავშირი. ნულოვანი ჰიპოთეზა ხი კვადრატ ტესტის დროს ასეთია: გენერალურ ერთობლიობაში პირველი ცვლადის სიხშირული განაწილება მეორე ცვლადის კონკრეტული მნიშვნელობისათვის არის იდენტური. ცხადია, მკვლევარს არ შეუძლია პოპულაციის შესწავლა, ამიტომ დაკვირვება ხდება შერჩევით ერთობლიობაზე, იმ შემთხვევაშიც კი თუ პოპულაციაში (ანუ გენერალურ ერთობლიობაში) პირველი ცვლადის სიხშირული განაწილება მეორე ცვლადის ყოველი კონკრეტული მნიშვნელობისათვის არის იდენტური. მაშინ ხი კვადრატ ტესტი გვეუბნება განსხვავება თეორიულ და ემპირიულ მონაცემებს შორის არის თუ არა საკმარისად დიდი, რომ ეს განსხვავება მივიჩნიოთ სტატისტიკურად მნიშვნელოვანად  $P < 0.05$ .

ჩვენს კვლევაში, ყველგან, სადაც მიღებულ იქნა სტატისტიკურად სარწმუნო შედეგი, მითითებულია შესატყვისი კრიტერიუმის მნიშვნელობა. მონაცემები შემოწმდა სანდოობის 0.05 დონეზე ( $p < 0.05$  იყო მიჩნეული სარწმუნოდ).

ვინაიდან საქართველოში ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენის ოფიციალური სტატისტიკა არ არსებობს (დანართი 1), პირველ რიგში, მიზნად დავისახეთ, დაგვედგინა ასს-ს დაახლოებითი გავრცელება თბილისში. ამ მიზნით, ახალშობილთა

საშვილოსნოდან სისხლდენის შემთხვევები პროსპექტულად გამოკვლეულ იქნა ქ. თბილისის 5 სამშობიარო სახლში 01.10.2016-01.10.2018წწ პერიოდში. აღნიშნული სამშობიარო სახლებია:

1. სამშობიარო „ემბრიო“ მის: ლუბლიანას ქ. # 2/6
2. სამშობიარო „იმედის კლინიკა“ მის: მირიან მეფის ქ. #10
3. სამშობიარო „ჰერა 2011“ მის: ლუბლიანას ქ. #5
4. სამშობიარო „ახალი სიცოცხლე“ მის: ლუბლიანას ქ. #11
5. სამშობიარო „გაგუას კლინიკა“ მის: ლუბლიანას ქ. #2/6

კვლევაში მონაწილეობდა აღნიშნული სამშობიარო სახლების პედიატრები და ბეზიაქალები, რომლებსაც წინასწარ გავლილი ჰქონდათ ტრენინგი და ყველა შემთხვევა, სადაც დაფიქსირდა ასს იყო დაფიქსირებული. ასევე, სამშობიარო სახლებში გოგონა ახალშობილების დედებს მიეწოდათ ინფორმაცია ასს-ს შესახებ და ტელეფონის ნომერი, სადაც აღნიშნული ფაქტის დაფიქსირების შემდეგ უნდა დაერეკათ. პაციენტების დედების გამოკითხვა ჩატარდა სპეციალურად მომზადებული კითხვარის საშუალებით, რომელიც მოიცავს პაციენტის ასაკს, ოჯახურ ანამნეზს, სამედიცინო ისტორიას და ენდომეტრიოზის დეტალურ აღწერას. კითხვარების დიდი ნაწილი შევსებულია სატელეფონო კონტაქტით, ვინაიდან ფიზიოლოგიური მშობიარობის შემდეგ მელოგინის სტაციონარში დაყოვნების დრო საშუალოდ 2 დღეა, ხოლო ასს შემთხვევები მე-10 დღემდე (ძირითადად მე-3-4 დღეზე) გვხვდება. ასევე, ხდებოდა მელოგინებთან კონტაქტი გაწერიდან 10 დღის გასვლის შემდეგ, ვინაიდან არ გამოგვრჩენოდა აღნიშნული ფენომენი.

კვლევაში მონაწილეონდნენ ზ.საბახტარაშვილის რეპროდუქციული კლინიკის და ავერსის კლინიკის დატრენინგებული ექიმები და მედდებიც.

ამ ორი წლის განმავლობაში აღნიშნულ სამშობიარო სახლებში სულ 14142 მშობიარობა დაფიქსირდა. ჩვენ გამოვრიცხეთ მამრობითი სქესის ახალშობილები-6919, პაციენტები,

რომლებთანაც ვერ შედგა კომუნიკაცია სხვადასხვა მიზეზის გამო (ისტორიაში არასწორად დაფიქსირებული ტელეფონის ნომერი, სატელეფონო საუბრისთვის დროის არ ქონა და ა.შ.) -1030 პაციენტი, 248 პაციენტი სხვადასხვა მიზეზით (ინტენსიურ თერაპიაში გადაყვანილი ახალშობილები, სუროგატი დედების ნაწილი, სადაც ბიოლოგიურ დედასთან ვერ მოხდა დაკონტაქტება ან უარს აცხადებდნენ კვლევაში მონაწილეობაზე და ა.შ) და გამოვიკვლიეთ 6000 მდედრობითი სქესის ახალშობილი. გამოკითხვა ჩატარდა ზემოთ აღნიშნული სპეციალურად მომზადებული კითხვარის საშუალებით. კითხვარი ჩვენმა ევროპელმა კოლეგებმა ESHRE და ESGE ექსპერტებმა მოგვაწოდეს.

## კითხვარი #1

პაციენტის სახელი და გვარი

### დემოგრაფიული მონაცემები:

დაბადების თარიღი:

ასაკი:

ნაციონალობა:

სმი:

პირველადი უნაყოფობა: ხანგრძლივობა.....თვე

მეორადი უნაყოფობა: ხანგრძლივობა.....თვე

ორსულობა:

მშობიარობა:

აბორტები:

მშობიარობის სახე: საკეისრო კვეთა თუ ვაგინალური მშობიარობა

მწეველი/არამწეველი

ალკოჰოლის მოხმარება დიახ/არა

### ოჯახური ანამნეზი:

ოჯახში ვინმეს ხომ არ ჰქონდა დასმული ენდომეტრიოზის ან ადენიმიოზის დიაგნოზი პირველი რიგის ან მეორე რიგის ნათესავებში

ენდომეტრიოზი/ენდომეტრიომა/ადენომიოზი/ომა?

დედა და/ან და

დედის მხრიდან: დეიდა, დეიდაშვილი

მამის მხრიდან: მამიდა, მამიდაშვილი

### კლინიკური მახასიათებლები

მენსტრუალური ციკლი:

რეგულარული/არარეგულარული

მენსტრუალური ციკლის ხანგრძლივობა დღეებით:

პოლიციტოზური საკვერცხეების სინდრომი:

დიახ/არა

დისმენორეა: დიახ/არა

თუ არის რა ასაკიდან

.....

ხარისხი

I-II-III

შრომისუნარობა:

დიახ/არა

მედიკამენტებზე რეაქცია (ორალური კონტრაცეპტივები; ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები...)

დისპარეუნია:

დიახ/არა

დისქეზია:

დიახ/არა

დიზურია:

დიახ/არა



**კლინიკური გამოკვლევა:**

ვაგინური: კვანძების არსებობა:	დიახ/არა
ზომა	.....
ლოკალიზაცია	.....
მტკივნეულობა:	დიახ/არა

**უნაყოფობის დიაგნოზი:**

უცნობი ეტიოლოგიის/მილისმიერი/ენდომეტრიოზი/ადენომიოზი/მამაკაცის ფაქტორი/სხვა:

**ულტრაბგერა**

(მონაცემები გაზომილი მილიმეტრებში)

**აბდომინური ტრანსვაგინური (2D/3D/)**

მონაცემები:

საშვილოსნოს ზომა			
მიომა	დიახ/არა	სუბსეროზული	ზომა .....მმ
		ინტრამურული	ზომა .....მმ
	სუბმუკოზური	ზომა .....მმ	

ადენომიოზი                      დიახ/არა

კეროვანი ადენომიომა  
დიფუზური ადენომიოზი  
ცისტური ადენომიოზი

აღწერეთ ლოკალიზაცია/ზომა  
.....  
.....  
.....

გარდამავალი ზონის ჰიპერპლაზია:	დიახ/არა	თუ დიახ ....მმ
სუბენდომეტრიული ცისტები:	დიახ/არა	

საშვილოსნოს ღრუ:	ნორმალური/პათოლოგიური
ენდომეტრიუმის სისქე:	..... მმ

მარჯვენა საკვერცხის ენდომეტრიომა: დიახ/არა ზომა.....  
 მარცხენა საკვერცხის ენდომეტრიომა: დიახ/არა ზომა.....

**მრტ** საშვილოსნოს ზომა  
 მიომა  
 დიახ/არა  
 სუბსეროზული ზომა .....მმ  
 ინტრამურული ზომა .....მმ  
 სუბმუკოზური ზომა .....მმ

ადენომიოზი არა/დიახ  
 კეროვანი ადენომიომა  
 დიფუზური ადენომიოზი  
 ცისტური ადენომიოზი

აღწერეთ ლოკალიზაცია/ზომა  
 .....  
 .....  
 .....

გარდამავალი ზონის ჰიპერპლაზია: დიახ/არა თუ დიახ:.....მმ  
 სუბენდომეტრიული ცისტები: დიახ/არა  
 საშვილოსნოს ღრუ: ნორმალური/პათოლოგიური  
 ენდომეტრიუმის სისქე: .....მმ  
 მარჯვენა საკვერცხის ენდომეტრიომა: დიახ/არა ზომა.....  
 მარცხენა საკვერცხის ენდომეტრიომა : დიახ/არა ზომა.....

**ჰისტეროსალპინგოკონტრასტული სონოგრაფია:**  
 საშვილოსნოს ღრუ ნორმალური/პათოლოგიური  
 სუბენდომეტრიული ადენომიოზური ცისტა დიახ/არა  
 თუ დიახ წინა კედელი/უკანა კედელი/ფუძე  
 ზომა .... მმ

**ჰისტეროსკოპია:**

საშვილოსნოს ღრუ  
სუბენდომეტრიული ადენომიოზური ცისტა

ნორმალური /პათოლოგიური  
დიახ/არა

თუ დიახ

წინა კედელი/უკანა კედელი/ფუბე

ზომა

.... მმ

**ლაბორატორია**

CA125 .....

CEA .....

FSH .....

LH .....

E2 .....

P .....

AMH .....

თუ იცით გკონდათ თუ არა ახალშობილობის პერიოდში საშოდან სისხლიანი გამონადენი.  
(შესაძლოა გამოიკითხოს დედა ან პედიატრი)

დიახ/არა

**კითხვარი #2**

**ინფორმაციის წყარო:**

პაციენტის დედა/პედიატრი/პაციენტის დედის სამედიცინო ისტორია

პაციენტის სახელი და გვარი: დაბადების თარიღი...../...../.....

პაციენტის დედის ასაკი მშობიარობისას .....წ

ორსულობის მიმდინარეობა: ნორმალური/პათოლოგიური  
პათოლოგიურის შემთხვევაში დააზუსტეთ:

ჰიპერტენზია/პრეეკლამფსია/საშვილოსნოს ნაადრევი შეკუმშვები/დიაბეტი/ნაყოფის ზრდის შეფერხება/სანაყოფე გარსების არადროული გახევა/

სხვა:

**მშობიარობა:** დროული მშობიარობა (40კვ)  
ნაადრევი მშობიარობა (.....კვ)  
ვადაგადაცილებული მშობიარობა (>40კვ) .....კვ

მშობიარობის ხანგრძლივობა: <12სთ, 12-20სთ; >20სთ

მშობიარობის გზა: ნორმალური ვაგინალური/მაშებით/ვაკუუმით/საკეისრო  
კვეთით/  
ახალშობილის მასა დაბადებისას .....გრ

**მშობიარობის შემდგომ:** თქვენს ქალიშვილთან ხომ არ არ შეგიძინებიათ საშოდან  
სისხლიანი გამონადენი მშობიარობის შემდგომ პერიოდში?  
დიახ/არა

თუ დიახ მშობიარობიდან რომელ დღეს დაიწყო? .....დღე  
რამდენი დღე გაგრძელდა სისხლიანი გამონადენი? .....დღე

პარამეტრების სრულად და ზუსტად შეკრების და შემდგომი სტატისტიკური ანალიზისთვის შეიქმნა მონაცემთა ბაზა. მიღებულ შედეგებსა ან ჯგუფებში შესასწავლ ნიშანთა შორის განსხვავებას ვთვლიდით სარწმუნოდ თუ დამაჯერებლობის კოეფიციენტი P იყო 0.05-ზე ნაკლები -PP value  $\leq$  .05 (two-tailed). რიგი მონაცემების სტატისტიკურად დამუშავებისას გამოყენებული იქნა T test. კვლევის სტრუქტურა შეესაბამება თანამედროვე სტანდარტებსა და ეთიკურ ნორმებს - ნებადართულია ეროვნული ეთიკის კომისიის მიერ (პროტოკოლი # 2016-057).

პროსპექტული კვლევის მიზანი იყო, ასევე დაგვედგინა ასს-ს რისკ ფაქტორები. ამისათვის გამოვყავით ორი ჯგუფი:

1. I ჯგუფს, სადაც გაერთიანდა 141 მდედრობითი სქესის ახალშობილი საშვილოსნოდან სისხლდენით დავარქვით პირობითი სახელი:

**„ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენა დიახ“**

2. II ჯგუფი წარმოადგენდა საკონტროლო ჯგუფს-141 მდედრობითი სქესის ახალშობილი, მათგან 80% დაიბადა იმავე დღეს, იმავე სამშობიაროში და არ აღენიშნათ საშვილოსნოდან სისხლდენა. მეორე ჯგუფს დავარქვით პირობითი სახელი:

**„ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენა არა“**

ჯგუფში „ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენა დიახ“ კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმები იყო:

1. 01.10.2016-01.10.2018წწ დაბადებულ მდედრობითი სქესის ახალშობილს დაბადებიდან 10 დღის განმავლობაში ჰქონდა საშვილოსნოდან სისხლიანი გამონადენი

2. შესაბამისი ინფორმაციის მიწოდების შემდეგ, ახალშობილის დედა თანახმა იყო ახალშობილის მონაცემების კვლევაში გამოყენებაზე

გამორიცხვის კრიტერიუმები იყო:

1. 01.10.2016-01.10.2018წწ დაბადებულ მდედრობითი სქესის ახალშობილს დაბადებიდან 10 დღის განმავლობაში არ ჰქონდა საშვილოსნოდან სისხლიანი გამონადენი
2. შესაბამისი ინფორმაციის მიწოდების შემდეგ, ახალშობილის დედა არ იყო თანახმა ახალშობილის მონაცემების კვლევაში გამოყენებაზე
3. კვლევიდან გამოირიცხა ასევე ის ახალშობილები, ვის დედებთანაც ვერ შედგა სატელეფონო კონტაქტი გაწერიდან 10 დღის განმავლობაში
4. ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში გადაყვანილი ახალშობილები, სადაც დედებმა არ იცოდნენ ასს-ს ფაქტის შესახებ ინფორმაცია და ვერ მოხერხდა ინტენსიური განყოფილების ყველა მორიგე ექიმთან დაკონტაქტება
5. გამოირიცხა ახალშობილები, რომლებიც დაილუპნენ დაბადებიდან პირველი 10 დღის განმავლობაში

ჯგუფში „ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენა არა“ კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმები იყო:

1. 01.10.2016-01.10.2018წწ დაბადებულ მდედრობითი სქესის ახალშობილს დაბადებიდან 10 დღის განმავლობაში არ ჰქონდა საშვილოსნოდან სისხლიანი გამონადენი
2. შესაბამისი ინფორმაციის მიწოდების შემდეგ, ახალშობილის დედა თანხმა იყო ახალშობილის მონაცემების კვლევაში გამოყენებაზე

გამორიცხვის კრიტერიუმები იყო:

1. 01.10.2016-01.10.2018წწ დაბადებულ მდედრობითი სქესის ახალშობილს დაბადებიდან 10 დღის განმავლობაში ჰქონდა საშვილოსნოდან სისხლიანი გამონადენი
2. შესაბამისი ინფორმაციის მიწოდების შემდეგ, ახალშობილის დედა არ იყო თანახმა ახალშობილის მონაცემების კვლევაში გამოყენებაზე

3. კვლევიდან გამოირიცხა ასევე ის ახალშობილები, ვის დედებთანაც ვერ შედგა სატელეფონო კონტაქტი გაწერიდან 10 დღის განმავლობაში
4. ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში გადაყვანილი ახალშობილები, სადაც დედებმა არ იცოდნენ ასს-ს ფაქტის შესახებ ინფორმაცია და ვერ მოხერხდა ინტენსიური განყოფილების ყველა მორიგე ექიმთან დაკონტაქტება
5. ახალშობილები, რომლებიც დაიღუპნენ დაბადებიდან პირველი 10 დღის განმავლობაში

### **რეტროსპექტული კვლევა:**

რეტროსპექტული კვლევის მიზანი იყო დაგვედინა კავშირი ახალშობილობის პერიოდში საშვილოსნოდან სისხლდენასა და მორფოლოგიურად დადასტურებულ ენდომეტრიოზს შორის.

დროის იმავე პერიოდში გამოვიკვლიეთ 500 პაციენტი 17-64წ-მდე ასაკის, რომლებმაც ჩვენს კლინიკებს მომართა ჩივილებით უშვილობაზე და/ან ტკივილზე მუცლის ქვემო არეში და ჩატარებული ოპერაციული მკურნალობის შემდეგ ჰისტომორფოლოგიურად დაუდასტურდათ ენდომეტრიოზი. აღნიშნულმა პაციენტებმა სათანადო ინფორმაციის მიწოდების შემდეგ თანხმობა განაცხადეს კვლევაში მონაწილეობაზე. კვლევა ჩატარდა სპეციალურად მომზადებული კითხვარის საშუალებით, რომელიც ჩვენმა ევროპელმა კოლეგებმა ESHRE და ESGE ექსპერტებმა მოგვაწოდეს. ანალოგიური კითხვარით ჩატარდა იგივე კვლევა ევროპის 11 სხვადასხვა ქვეყანაში [ISRCTN60023255 https://doi.org/10.1186/ISRCTN60023255](https://doi.org/10.1186/ISRCTN60023255).

ჩვენს კვლევაში მონაწილე კლინიკებია:

1. „ზურაბ საბახტარაშვილის რეპროდუქციული კლინიკა“
2. „ავერსის კლინიკა“
3. კლინიკა „ინოვა“

### **კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმები იყო;**

1. ჩატარებული ოპერაციული მკურნალობის შემდეგ მორფოლოგიურად დადასტურებული ენდომეტრიოზი/ადენომიოზი
2. პაციენტის დედას ზუსტად ახსოვდა, მის შვილს, ახალშობილობის პერიოდში ჰქონდა თუ არა საშვილოსნოდან სისხლიანი გამონადენი (ვიზუალურად საშოდან)
3. მომართვის მიზეზი უნდა ყოფილიყო უშვილობა და/ან ტკივილი მუცლის ქვემო არეში
4. შესაბამისი ინფორმაციის მიწოდების შემდეგ, პაციენტის თანხმობა კვლევაში მათი მონაცემების გამოყენებაზე

### **გამორიცხვის კრიტერიუმები:**

1. ჩატარებული ოპერაციული მკურნალობის შემდეგ მორფოლოგიურად არ დადასტურდა ენდომეტრიოზი
2. მომართვის მიზეზი არ იყო უშვილობა და/ან ტკივილი მუცლის ქვემო არეში
3. დედის პასუხი იყო საეჭვო, ზუსტად არ ახსოვდა ასს-ს ფაქტის არსებობა
4. შესაბამისი ინფორმაციის მიწოდების შემდეგ, პაციენტი უარს აცხადებდა კვლევაში მონაწილეობაზე

მიღებული მონაცემები შევადარეთ საკონტროლო ჯგუფს. საკონტროლო ჯგუფს წარმოადგენდა 350 პაციენტი (ცდომილება 5%) 17-64წ-მდე ასაკის, რომლებმაც დროის იმავე პერიოდში, ჩვენს კლინიკებს მომართა იგივე ჩივილებით: უშვილობაზე და/ან ტკივილზე მუცლის ქვემო არეში და ჩატარებული ოპერაციული მკურნალობის შემდეგ ჰისტომორფოლოგიურად არ დაუდასტურდათ ენდომეტრიოზი. აღნიშნულმა პაციენტებმა სათანადო ინფორმაციის მიწოდების შემდეგ, თანხმობა განაცხადეს კვლევაში მონაწილეობაზე. კვლევა ჩატარდა იმავე კითხვარის საშუალებით.



თითოეულ ჯგუფში დათვლილი და გაანალიზებული იქნა პაციენტთა:

- 1) ასაკი
- 2) ეროვნება
- 3) სხეულის მასის ინდექსი (სმი)
- 4) ოჯახური მდგომარეობა
- 5) ჩივილი, რის გამოც მომართა ექიმს
- 6) პირველადი უნაყოფობა (წლები)
- 7) მეორადი უნაყოფობა (წლები)
- 8) ორსულობების რაოდენობა
- 9) მშობიარობების რაოდენობა
- 10) აბორტების რაოდენობა
- 11) შვილების რაოდენობა
- 12) მშობიარობის სახე
- 13) თამბაქოს მოხმარება
- 14) ალკოჰოლის მოხმარება
- 15) ენდომეტრიოზის ოჯახური ისტორია
- 16) მენსტრუალური ციკლის ხანგრძლივობა
- 17) პოლიციტოზური საკვერცხეების სინდრომი
- 18) დისმენორეა
- 19) დისპარეუნია
- 20) დიზურია
- 21) დისქეზია
- 22) რექტო-ვაგინური კვანძების არსებობა
- 23) საშვილოსნოს ექოსკოპიური შეფასება 2D ექოსკოპიით
  - a. საშვილოსნოს სუბსეროზული ლეიომიომა
  - b. საშვილოსნოს ინტრამურული ლეიომიომა
  - c. საშვილოსნოს სუბმუკოზური ლეიომიომა
  - d. ადენომიოზი

- 24) საშვილოსნოს ექოსკოპიური შეფასება 3D ექოსკოპიით
- 25) საშვილოსნოს ნიშა/ისტმოცელე
- 26) ჰიდროსალპინქსი
  - a. მარცხენამხრივი
  - b. მარჯვენამხრივი
  - c. ორმხრივი
- 27) საკვერცხის მარტივი ცისტა
- 28) საკვერცხის დერმოიდული ცისტა
- 29) საკვერცხის ენდომეტრიომა
- 30) კოლორექტალური ენდომეტრიოზი
- 31) შარდის ბუშტის ენდომეტრიოზი
- 32) ჰისტეროსალპინგოგრაფიის მონაცემები
- 33) ჰისტეროსკოპიის მონაცემები
- 34) ასს არსებობა
- 35) შვილის ყოლა ასს-ით
- 36) ლაპაროსკოპიული მონაცემები
- 37) ქირურგიული მკურნალობის სახე

#### IV კვლევის ეთიკის საკითხები:

კვლევაში ჩართული პაციენტები სრულად იყვნენ ინფორმირებულები გამოკითხვის მიზნის და მათი მონაცემების გამოყენების შესახებ. მხოლოდ ინფორმირებული თანხმობის შემდეგ ივსებოდა კითხვარი. პაციენტს ყოველგვარი ჯარიმის გარეშე, ნებისმიერ დროს შეეძლო უარი ეთქვა გამოკითხვაში მონაწილეობის მიღებაზე და მონაცემების კვლევაში გამოყენებაზე. დაცულია მონაცემთა კონფიდენციალურობა და გამოყენებულია მხოლოდ კვლევის ფარგლებში. ვინაიდან, კვლევა გულისხმობდა, მხოლოდ სტრუქტურირებულ კითხვარზე დაფუძნებულ გამოკითხვას, კვლევის

ფარგლებში მინიმალური პოტენციური ზიანიც არ მიუღიათ კვლევაში ჩართულ პაციენტებს. კვლევა ჩატარდა ყოველგვარი მიკერძოების და დისკრიმინაციის გარეშე, მონაწილეთა შერჩევა მოხდა მხოლოდ ობიექტურ კრიტერიუმებზე დაყრდნობით. მონაწილეებს ჰქონდათ საშუალება კვლევასთან დაკავშირებით დასევათ ნებისმიერი შეკითხვა. კვლევაში ჩართული კლინიკების დამოუკიდებელი ადგილობრივი ეთიკური კომისიის წევრების მიერ თანხმობა დასტურდება ხელმოწერებით.

## V კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი

2 წლის განმავლობაში 01.10.2016-01.10.2018წწ 6000 გოგონა ახალშობილი იქნა გამოკვლეული, ქ. თბილისის 5 სამშობიარო სახლიდან, როგორც მათი სამშობიარო სახლებში ყოფნის პერიოდში, ასევე დაბადებიდან პირველი 10 დღის განმავლობაში.

1. სამშობიარო სახლი „ემბრიო“ 24 თვის განმავლობაში იმშობიარა 2378 ქალმა, აქედან 1160 იყო მდედრობითი სქესის ახალშობილი და 1218 მამრობითი სქესის ახალშობილი. დაფიქსირდა ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენის 8 შემთხვევა.
2. სამშობიარო სახლი „იმედის კლინიკა“-24 თვის განმავლობაში იმშობიარა 3875 ქალმა, აქედან 1856 იყო მდედრობითი სქესის ახალშობილი და 2019 მამრობითი სქესის ახალშობილი. 1856 მშობიარობიდან მდედრობითი სქესის ახალშობილით, ჩვენ გამოვრიცხეთ 9 სუროგატი დედა, 5 ახალშობილი, რომელიც დაბადებისთანავე გადავიდა ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში და დედა ასს შესახებ ინფორმაციას არ ფლობდა, 2 პაციენტი, რომლებმაც ინფორმაციის მოწოდებაზე უარი განაცხადეს და 177 პაციენტი, რომლებთანაც გაწერის შემდეგ 10 დღის ვადაში სატელეფონო კონტაქტი ვერ დამყარდა (არასწორი ტელეფონის ნომერი ისტორიაში, არ ჰქონდათ საუბრის დრო, არ უპასუხეს ზარს და ა.შ). ასე რომ, აღნიშნული სამშობიარო სახლიდან 1663 მდედრობითი სქესის ახალშობილის ინფორმაცია შევაგროვეთ, საიდანაც ასს 36 შემთხვევა გამოვლინდა.

კვლევაში მონაწილეობდა ასევე 4 სუროგატი დედისგან დაბადებული ახალშობილი გოგონა, მოხდა მათ ბიოლოგიურ დედასთან სატელეფონო კონტაქტი და სრული ანამნეზის შეკრება.

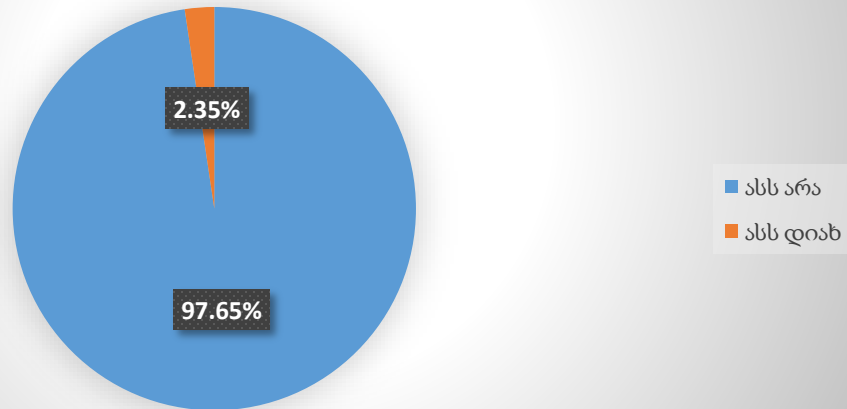
3. სამშობიარო სახლი „ახალი სიცოცხლე“ 24 თვის განმავლობაში ჩატარდა 1956 მშობიარობა, აქედან 944 მდედრობითი სქესის ახალშობილით და 1012 მამრობითი სქესის ახალშობილით, დაფიქსირდა ასს-ს 5 შემთხვევა. გამოირიცხულია მკვდრადშობადობის შემთხვევები.

4. სამშობიარო სახლი „გაგუას კლინიკა“-დან გვაქვს 10 თვის ანგარიში. 01.10.16-01.08.17 განმავლობაში ჩატარდა 1089 მშობიარობა მდედრობითი სქესის ახალშობილით და დაფიქსირდა ასს-ს 32 შემთხვევა. გამოირიცხა მკვდრადშობადობა და სუროგატი დედები.

5. სამშობიარო სახლი „ჰერა“ 24 თვის განმავლობაში ჩატარდა 4899 მშობიარობა, აქედან 2229 მდედრობითი სქესის ახალშობილით და 2670 მამრობითი სქესის ახალშობილით. 2229 მშობიარობიდან მდედრობითი სქესის ახალშობილით, ჩვენ გამოვრიცხეთ 3 სუროგატი დედა, 52 პაციენტი, რომლებთანაც გაწერის შემდეგ 10 დღის ვადაში სატელეფონო კონტაქტი ვერ დამყარდა (არასწორი ტელეფონის ნომერი ისტორიაში, არ ჰქონდათ საუბრის დრო, არ უპასუხეს ზარს და ა.შ). ასე რომ, აღნიშნული სამშობიარო სახლიდან 1144 მდედრობითი სქესის ახალშობილის ინფორმაცია შევაგროვეთ, საიდანაც ასს 60 შემთხვევა გამოვლინდა. აქვე უნდა აღვნიშნოთ, რომ იყო 3 შემთხვევა, როცა ახალშობილის დედამ მოგვცა ყველა ინფორმაციის გამოყენების უფლება, გარდა ახალშობილის სახელი და გვარის, ამიტომ ასეთ პაციენტებს დავარქვით X პაციენტები.

გამოკვლეული 6000 ახალშობილიდან მხოლოდ 141 ახალშობილს დაუდგინდა საშვილოსნოდან სისხლდენის ფაქტი, რაც 2.35% შეადგენდა.

თბილისში 6000 რანდომულად შერჩეულ ახალშობილში საშვილოსნოდან სისხლდენის გავრცელება



გრაფიკი 1

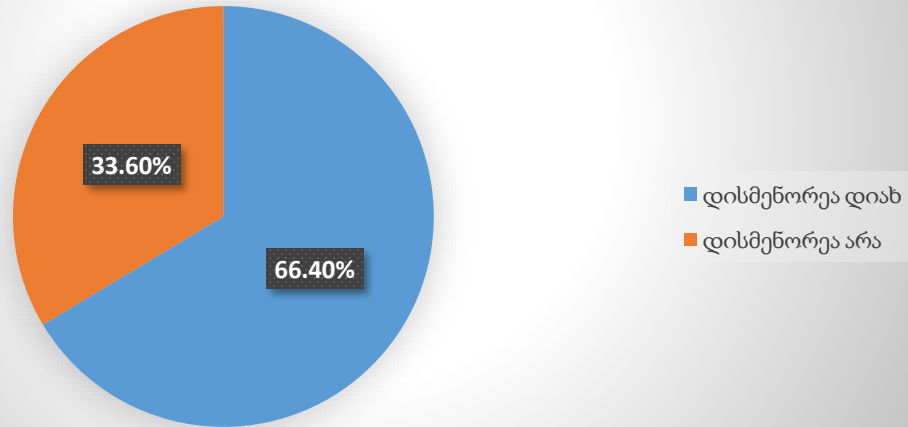
### პროსპექტული კვლევა

1. I ჯგუფის აღწერითი სტატისტიკა „ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენა დიახ“

სადისერტაციო ნაშრომის კვლევის I ჯგუფში მონაწილეობდა 141 მდედრობითი სქესის ახალშობილი, დაბადებული 01.10.2016-01.10.2018წწ, რომლებსაც ახალშობილობის პერიოდში აღენიშნათ საშვილოსნოდან სისხლიანი გამონადენი

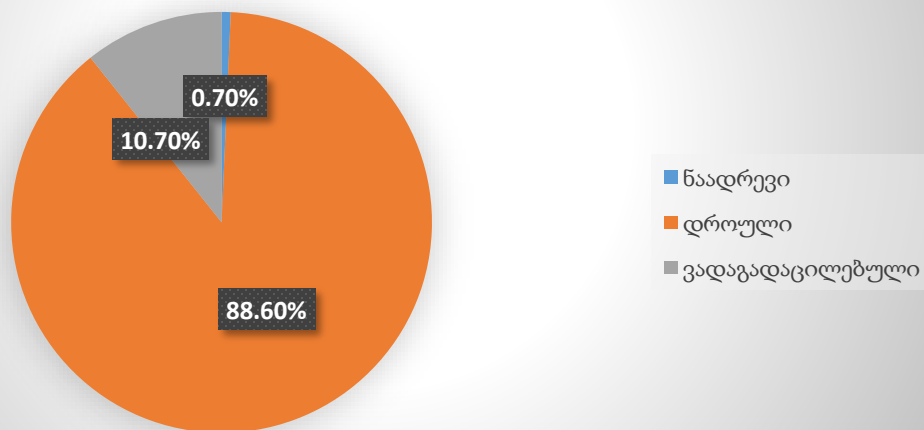
- ჯგუფში „ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენა დიახ“ დედების 66.4% აღენიშნებოდა დისმენორეა
- საშვილოსნოდან სისხლდენა დაფიქსირდა 0.7% ნაადრევ, 88.6% დროულ და 10.7% ვადაგადაცილებული ორსულობისას დაბადებულ ახალშობილებში
- ასს-ს შემთხვევები უმეტესად გვხვდებოდა მე-3-4 დღეს, გრძელდებოდა ერთიდან რამდენიმე დღემდე და არ საჭიროებდა ჩარევას

დისმენორეას გავრცელება 141 ახალშობილის  
დედებში, რომლებსაც დაბადებისას აღენიშნათ  
სისხლიანი გამონადენი

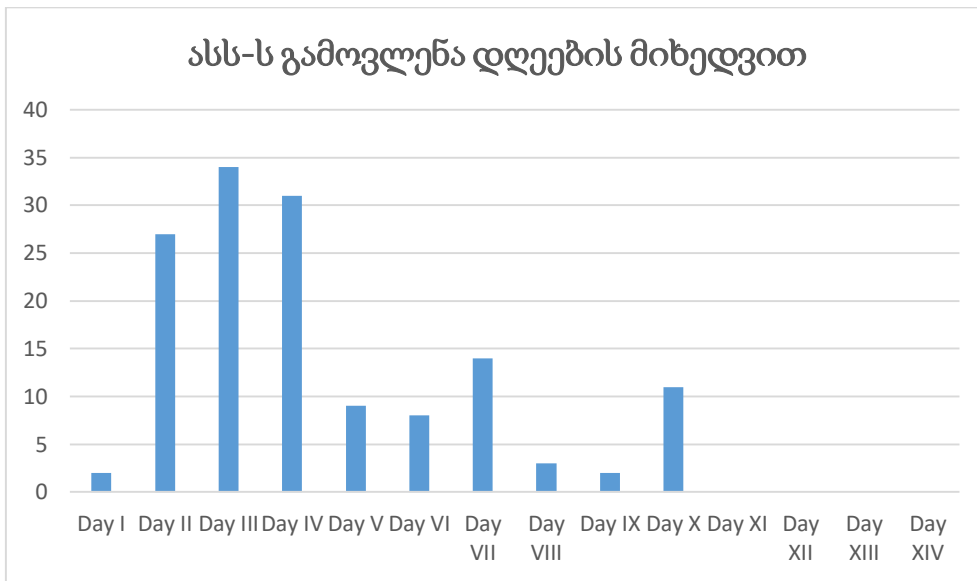


გრაფიკი 2

ახალშობილთა საშვილოსნოს სისხლდენა  
ასახავს ენდომეტრიუმის განვითარების  
მდგომარეობას დაბადებისას



გრაფიკი 3



გრაფიკი 4

## 2. II ჯგუფის აღწერითი სტატისტიკა

„ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენა არა“

სადისერტაციო ნაშრომის კვლევის II ჯგუფში (საკონტროლო ჯგუფი)

მონაწილეობდა 141 მდედრობითი სქესის ახალშობილი, დაბადებული 01.10.2016-01.10.2018წწ, მათგან 80% იმავე დღეს, იმავე სამშობიაროში, რომლებსაც ახალშობილობის პერიოდში არ აღენიშნათ საშვილოსნოდან სისხლიანი გამონადენი.

პროსპექტულ კვლევაში, ორი ჯგუფის შედარების სტატისტიკურმა ანალიზმა გვიჩვენა, რომ:

- მშობიარობების და შვილების რაოდენობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი აღმოჩნდა საკონტროლო ჯგუფში: „ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენა არა“ ( $P < 0.001$ )
- ორსულობის პათოლოგიური მიმდინარეობა (გესტაციური ჰიპერტენზია, პრეეკლამფსია, ნაადრევი მშობიარობის რისკი, ნაყოფის ზრდის შეფერხების სინდრომი,

გესტაციური დიაბეტი, ჰიპოთირეოზი, ზოგადი სიმსუქნე, პიელონეფრიტი) სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი აღმოჩნდა ჯგუფში „ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენა დიახ“ ( $P<0.009$ )

- საკეისრო კვეთის რაოდენობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი აღმოჩნდა ჯგუფში „ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენა არა“ ( $P<0.022$ )
- დისმენორეა სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი აღმოჩნდა ჯგუფში „ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენა დიახ“ ( $P<0.000$ )
- სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა მშობიარობის ხანგრძლივობას შორის ( $<12$  სთ-ზე და  $>12$  სთ-ზე)
- სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა დემოგრაფიულ მონაცემებში: ასაკი, ეროვნება, ასევე არ იყო სხვაობა სმი-სს, მწვევლობასა და ალკოჰოლის ჭარბ მოხმარებას, მენსტრუალური ციკლის ხანგრძლივობას, დისპარეუნიას, დისჩეზიას და დიზურიას შორის

## რეტროსპექტული კვლევა

### 3. III ჯგუფის აღწერითი სტატისტიკა

სადისერტაციო ნაშრომის კვლევის III ჯგუფში მონაწილეობდა 500 პაციენტი, 17-64წ-მდე ასაკის, რომლებმაც ჩვენს კლინიკებს მომართა ჩივილებით უშვილობაზე და/ან ტკივილზე მუცლის ქვემო არეში და ჩატარებული ოპერაციული მკურნალობის შემდეგ ჰისტომორფოლოგიურად დაუდასტურდათ ენდომეტრიოზი.

ზურაბ საბახტარაშვილის რეპროდუქციული კლინიკა-173 პაციენტი, დაფიქსირდა 1 ასს-ს შემთხვევა; ავერსის კლინიკა-60 პაციენტი, დაფიქსირდა 1 ასს შემთხვევა; კლინიკა ინოვა-267 პაციენტი, დაფიქსირდა 7 ასს-ს შემთხვევა.

გამოკითხული 500 ენდომეტრიოზით დაავადებული პაციენტიდან 9-ს აღმოაჩნდა ახალშობილობის პერიოდში სისხლიანი გამონადენი, რაც 1.8%-ს შეადგენს.

ეს არიან პაციენტები, რომელთა დედებს ზუსტად ახსოვდათ, რომ მათ ქალიშვილებს ახალშობილობის პერიოდში ნამდვილად ჰქონდათ სისხლიანი გამონადენი საშოდან.



აღმოჩნდა, რომ ენდომეტრიოზით დაავადებულ პაციენტებს, რომელთაც თავად ჰქონდათ ახალშობილობის პერიოდში საშვილოსნოდან სისხლიანი გამონადენი, 55.6%-ში, შეეძინათ გოგონა ახალშობილი ასევე საშვილოსნოდან სისხლიანი გამონადენით. მაშინ, როცა არც ერთი ახალშობილი არ დაბადებულა ენდომეტრიოზით დაავადებული დედისგან, რომელსაც თავად არ აღენიშნებოდა ახალშობილობის პერიოდში საშვილოსნოდან სისხლდენა ( $p < 0.0001$ ).

#### 4. IV ჯგუფის აღწერითი სტატისტიკა

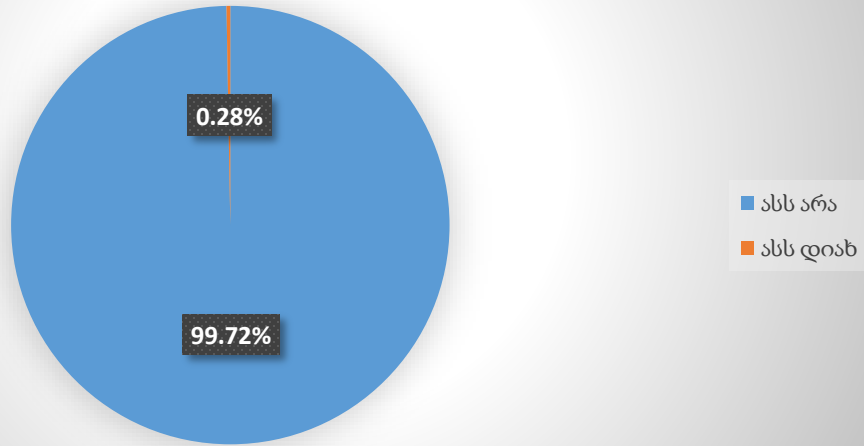
სადისერტაციო ნაშრომის კვლევის IV ჯგუფში მონაწილეობდა 350 პაციენტი (საკონტროლო ჯგუფი), 17-64წ-მდე ასაკის, რომლებმაც ჩვენს კლინიკებს მომართა ჩივილებით უშვილობაზე და/ან ტკივილზე მუცლის ქვემო არეში და ჩატარებული ოპერაციული მკურნალობის შემდეგ ჰისტომორფოლოგიურად არ დაუდასტურდათ ენდომეტრიოზი.

ზურაბ საბახტარაშვილის რეპროდუქციული კლინიკა-173 პაციენტი, ასს-ს შემთხვევა არ დაფიქსირებულა; ავერსის კლინიკა-177 პაციენტი, დაფიქსირდა 1 ასს შემთხვევა, რაც 0.28%-ს შეადგენს ( $p < 0.044$ ).

რეტროსპექტულ კვლევაში ორი ჯგუფის შედარების სტატისტიკურმა ანალიზმა გვიჩვენა, რომ:

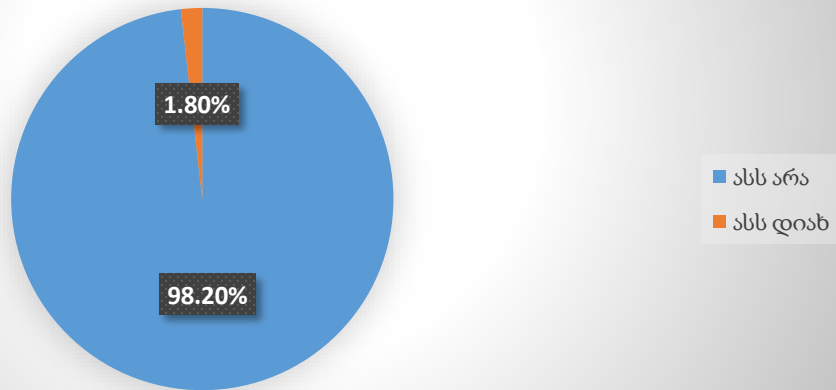
- ასს-ს შემთხვევები სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალია ენდომეტრიოზით დაავადებულ პაციენტებში ( $P < 0.044$ )
- ორსულობების ( $P < 0.006$ ) და მშობიარობების ( $P < 0.007$ ) რაოდენობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალია საკონტროლო ჯგუფში
- დისმენორეა ( $P < 0.000$ ), დისპარეუნია ( $P < 0.000$ ), დიზურია ( $P < 0.004$ ) და დისჩეზია ( $P < 0.001$ ) სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი აღმოჩნდა ენდომეტრიოზით დაავადებული პაციენტების ჯგუფში

ასს-ს გავრცელება 350 პაციენტში, რომლებსაც არ აღენიშნებათ ენდომეტრიოზი



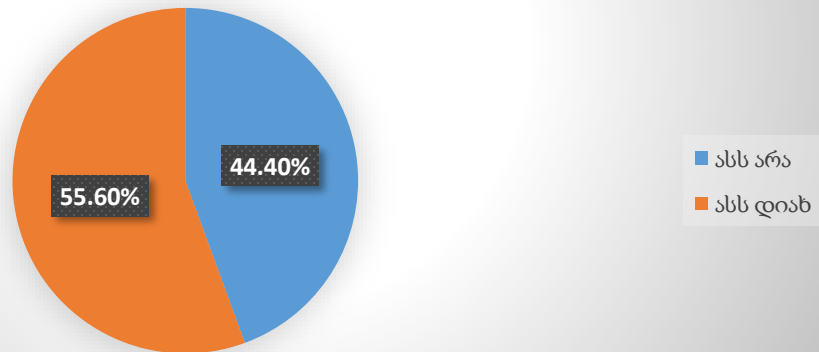
გრაფიკი 5

ასს-ს გავრცელება 500 პაციენტში, რომლებსაც მორფოლოგიურად დაუდასტურდათ ენდომეტრიოზი/ადენომიოზი



გრაფიკი 6

ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენის  
გავრცელება ენდომეტრიოზით დაავადებულ  
პაციენტებში, რომლებსაც ახალშობილობის  
პერიოდში თავად აღენიშნებოდათ საშვილოსნოდან  
სისხლდენა



გრაფიკი 7

## VI დასკვნები და რეკომენდაციები

### დასკვნები:

- ახალშობილის სიცოცხლის პირველ დღეებში საშვილოსნოდან სისხლდენა სტატისტიკურად სარწმუნოდ დადებითად კორელირებს რეპროდუქციული ასაკის ქალთა ენდომეტრიოზთან
- გამოიკვეთა ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენის გენეტიკური წინასწარგანწყობა, რადგან ქალების 55.6%-მა, რომლებსაც თავად ჰქონდათ საშვილოსნოდან სისხლდენა ახალშობილობის პერიოდში, გააჩინეს ახალშობილები საშვილოსნოდან სისხლდენით

- თბილისში, მდედრობითი სქესის ახალშობილთა პოპულაციაში საშვილოსნოდან სისხლდენის გავრცელება შეადგენს 2.35%-ს
- ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენის რისკ-ფაქტორია გესტაციური ასაკი
- ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენა, შესაძლოა მიუთითებდეს ნაყოფის დისტრესზე, რადგან მისი რიცხვი სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალია ახალშობილებში, რომელთა დედებსაც აღენიშნებოდათ ორსულობის პათოლოგიური მიმდინარეობა
- ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენა, როგორც წესი, არ საჭიროებს მკურნალობას

#### პრაქტიკული რეკომენდაციები:

- საშვილოსნოდან სისხლიანი გამონადენით ახალშობილების დედებს უნდა მიეწოდოთ შესაბამისი ინფორმაცია ენდომეტრიოზზე და მასთან დაკავშირებულ რეპროდუქციულ პოტენციალზე
- სამშობიარო სახლებს უნდა მიეწოდოთ შესაბამისი ინფორმაცია ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენის მნიშვნელობის შესახებ, რათა მოხდეს ამ ფენომენის სისტემატიური რეგისტრაცია
- მხოლოდ სისტემატიური რეგისტრაცია მოგვცემს საშუალებას დავადგინოთ სიცოცხლის პირველ დღეებში საშვილოსნოდან სისხლდენის პრაქტიკული მნიშვნელობა

## VII გამოყენებული ლიტერატურა

<sup>43</sup>Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012 Jun 29;10:49.

<sup>49</sup>Akashi K, Nagashima Y, Tabata T, Oda H. Immunochemical analysis of iron transporters and M2 macrophages in ovarian endometrioma and clear cell adenocarcinoma. *Mol Clin Oncol*. 2021 Aug;15(2):159. doi: 10.3892/mco.2021.2321. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34194738; PMCID: PMC8237161.

<sup>134</sup>Albertsen H, Ward K, Frech G, Farrington P, Dintelman S. Genome-wide association study identifies novel loci associated with endometriosis in a Caucasian population. (abstract #1024).. Presented at the 59th Annual Meeting of The American Society of Human Genetics; Honolulu, Hawaii. Oct 21, 2009.

<sup>148</sup>Ananias P, Luenam K, Melo JP, Jose AM, Yaqub S, Turkistani A, Shah A, Mohammed L. Cesarean Section: A Potential and Forgotten Risk for Abdominal Wall Endometriosis. *Cureus*. 2021 Aug 24;13(8):e17410. doi: 10.7759/cureus.17410. PMID: 34589321; PMCID: PMC8459811.

<sup>27</sup>Antero MF, Ayhan A, Segars J, Shih IM. Pathology and Pathogenesis of Adenomyosis. *Semin Reprod Med*. 2020 May;38(2-03):108-118. doi: 10.1055/s-0040-1718922. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33080632; PMCID: PMC7987203.

<sup>165</sup>Arcellana RC, Robinson TW, Tyson RW, Joyce MR. Neonatal fellowship. McKusick-Kaufman syndrome with legal complications of hydrometro-colpos and congenital endometriosis, *J Perinatol*, 1997, vol.17(pg.220-223)

<sup>85</sup>Ballard K, Lowton K, Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril*. 2006 Nov;86(5):1296-301. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.04.054. PMID: 17070183.

<sup>82</sup>Ballweg ML. Impact of endometriosis on women's health: comparative historical data show that the earlier the onset, the more severe the disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Apr;18(2):201-18. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2004.01.003. PMID: 15157638.

- <sup>9</sup>Benagiano G and Brosens I. Who identified endometriosis? *Fertility and Sterility*, 2011; 95, 1, 1
- <sup>156</sup>Benagiano, G.; Habiba, M.; Lippi, D.; Brosens, I.A. A History of Neonatal Uterine Bleeding and Its Significance. *Reprod. Med.* **2021**, 2, 171-184. <https://doi.org/10.3390/reprodmed2040018>
- <sup>173</sup>Berić B.M., Prodanović Z., Mitrović M., Curčić O.. Uterino krvavljenje u novorođene dece. [Uterine hemorrhage in newborn] [article in Serbian]. *Jugosl Ginekol Perinatol.* 1985; 25(3-4): 89–91.
- <sup>2</sup>Bianchi P, Benagiano G and Ivo Brosens. The clinical diagnosis of pelvic endometriosis in adolescents. *MOJ Womens Health.* 2017;4(3):73-82
- <sup>111</sup>Bianchi P, Brosens I, Benagiano G. Neonatal menstruation and its meaning. *Jpn J Med.* 2018; 1: 140-148.
- <sup>130</sup>Bischoff F, Simpson JL. Genetics of endometriosis: heritability and candidate genes. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2004;18(2):219–32.
- <sup>21</sup>Bloski T, Pierson R. Endometriosis and Chronic Pelvic Pain: Unraveling the Mystery Behind this Complex Condition. *Nurs Womens Health.* 2008 Oct;12(5):382-95. doi: 10.1111/j.1751-486X.2008.00362.x. PMID: 18837717; PMCID: PMC3096669.
- <sup>80</sup>Bobek V, Kolostova K, Kucera E. Circulating endometrial cells in peripheral blood. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 181:267–274. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.07.037.
- <sup>152</sup>Bohn, D.J. *Circulus Anatomico-Physiologicus, Seu Oeconomia Corporis Animalis: Hoc est, Cogitata, Functionum Animalium Potissimarum Formalitatem & Causas Concernentia* [Anatomico-Physiological System, or of the Functioning of the Body of an Animal: That Is, Thoughts Concerning the Causes and Mechanisms of Animal Functions]; Gleditsch: Lipsiae, Germany, 1686.
- <sup>105</sup>Borghese B, Zondervan K.T, Abrao M.S., Chapron C., Vaiman D. Recent Insights on the Genetics and Epigenetics of Endometriosis. *Clin. Genet.* 2017;91:254–264. doi: 10.1111/cge.12897.
- <sup>102</sup>Bouquet De Joliniere J., Ayoubi J.M., Lescq G., Validire P., Goguin A., Gianaroli L., Dubuisson J.B., Feki A., Gogusev J. Identification of Displaced Endometrial Glands and Embryonic Duct

Remnants in Female Fetal Reproductive Tract: Possible Pathogenetic Role in Endometriotic and Pelvic Neoplastic Processes. *Front. Physiol.* 2012;3:444. doi: 10.3389/fphys.2012.00444.

<sup>151</sup>Bourgeois, L. Observations Diverses, sur la Sterilité, perte de Fruict, Foecondité, Accouchements, et Maladies des Femmes, et Enfants Nouveaux Naiz [Various Observations on Sterility, Abortion, Fecundity, Delivery, and Women's Diseases and Newborn Babies]; Abraham Saugrain: Paris, France, 1617; p. 23.

<sup>50</sup>Brilhante AV, Augusto KL, Portela MC, Sucupira LC, Oliveira LA, Pouchaim AJ, Nóbrega LR, Magalhães TF, Sobreira LR. Endometriosis and Ovarian Cancer: an Integrative Review (Endometriosis and Ovarian Cancer). *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017 Jan 1;18(1):11-16. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.1.11. PMID: 28240000; PMCID: PMC5563086.

<sup>96</sup>Brosens I, Benagiano G. Endometriosis, a modern syndrome. *Indian J Med Res.* 2011 Jun;133(6):581-93. PMID: 21727656; PMCID: PMC3135985.

<sup>10</sup>Brosens I, Benagiano G. Is neonatal uterine bleeding involved in the pathogenesis of endometriosis as a source of stem cells? *Fertil Steril.* 2013 Sep;100(3):622-3.

<sup>174</sup>Brosens I, Benagiano G. Progesterone response in neonatal endometrium is key to future reproductive health in adolescents. *Womens Health (Lond).* 2016 Jun;12(3):279-82. doi: 10.2217/whe-2016-0006. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26880048; PMCID: PMC5384508. 174

<sup>166</sup>Brosens I, Benagiano G. The endometrium from the neonate to the adolescent. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(8):1195-9. doi: 10.3109/14767058.2015.1040756. Epub 2015 May 11. PMID: 25958988.

<sup>171</sup>Brosens I, Gargett C, Gordts S, Brosens J, Benagiano G. Neonatal Menstruation Explains Epidemiological Links between Fetomaternal Conditions and Adolescent Endometriosis. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders.* 2015;7(2):51-55. doi:10.5301/je.5000218

<sup>169</sup>Brosens I, Gordts S, Benagiano G. Endometriosis in adolescents is a hidden, progressive and severe disease that deserves attention, not just compassion. *Hum Reprod.* 2013 Aug;28(8):2026-31. doi: 10.1093/humrep/det243. Epub 2013 Jun 5. PMID: 23739215; PMCID: PMC3712662.

<sup>45</sup>Brosens IA, Brosens JJ. Is laparoscopy the gold standard for the diagnosis of endometriosis? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000 Feb;88(2):117-9. doi: 10.1016/s0301-2115(99)00184-0. PMID: 10690667.

<sup>14</sup>Brosens I, Brosens J, Benagiano G. Neonatal uterine bleeding as antecedent of pelvic endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England).* (2013) 28. 10.1093/humrep/det359.

<sup>42</sup>Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2010 Aug;27(8):441-7. doi: 10.1007/s10815-010-9436-1. Epub 2010 Jun 25. PMID: 20574791; PMCID: PMC2941592.

<sup>147</sup>Carsote M, Terzea DC, Valea A, Gheorghisan-Galateanu AA. Abdominal wall endometriosis (a narrative review) *Int J Med Sci.* 2020;17:536–542.

<sup>157</sup>Carus, C.G. *Aerztliche Miscellen zur Lehre von den Krankheiten neugeborner Kinder (Item IV) [Medical miscellaneous for teaching the diseases of newborn children]. Z. Natur-Und Heilkd.* 1822, 2, 98–107.

<sup>22</sup>Carvalho L, Podgaec S, Bellodi-Privato M, Falcone T, Abrão MS. Role of eutopic endometrium in pelvic endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011 Jul-Aug;18(4):419-27. doi: 10.1016/j.jmig.2011.03.009. Epub 2011 May 26. PMID: 21620779.

<sup>62</sup>Chamié LP, Blasbalg R, Pereira RM, Warmbrand G, Serafini PC. Findings of pelvic endometriosis at transvaginal US, MR imaging, and laparoscopy. *Radiographics.* 2011;31:E77–E100.

<sup>40</sup>Charatsi D, Koukoura O, Ntavela IG, Chintziou F, Gkorila G, Tsagkoulis M, Mikos T, Pistofidis G, Hajjiioannou J, Daponte A. Gastrointestinal and Urinary Tract Endometriosis: A Review on the Commonest Locations of Extrapelvic Endometriosis. *Adv Med.* 2018 Sep 26;2018:3461209. doi: 10.1155/2018/3461209. PMID: 30363647; PMCID: PMC6180923.

<sup>67</sup>Coutinho LM, Ferreira MC, Rocha ALL, Carneiro MM, Reis FM. New biomarkers in endometriosis. *Adv Clin Chem* 2019; 89:59–77. doi: 10.1016/bs.acc.2018.12.002.

<sup>87</sup>Cox H, Henderson L, Andersen N, Cagliarini G, Ski C. Focus group study of endometriosis: Struggle, loss and the medical merry-go-round. *International Journal of Nursing Practice.* 2003;9(1):2–9.



<sup>94</sup>Crause RW, Schron DC. *Disputatio Inauguralis Medica de Ulceribus Uteri*. Thesis, University of Jena, 1690.

<sup>178</sup>Creswell, JW. *Research design: Qualitative, quantitative, and mixed methods approaches*/John W. Creswell.—3rd ed. p. cm. Includes bibliographical references and index. ISBN 978-1-4129-6556-9 (cloth) ISBN 978-1-4129-6557-6 (pbk.)

<sup>100</sup>Cubuk A., Ozkaptan O., Neymeyer J. Iatrogenic endometriosis following apical pelvic organ prolapse surgery: A case report. *J. Med. Case Rep.* 2020;14:3. doi: 10.1186/s13256-019-2327-x.

<sup>153</sup>Cullingworth, C.J. Hemorrhage from the Genital Organs in the Recently Born Female Child. In *The Liverpool Manchester Medical and Surgical Reports*; Wallace, J., Ed.; JE Cornish: Manchester, UK, 1876; pp. 43–57.

<sup>60</sup>Cumiskey J., Whyte P., Kelehan P., Kelehan P., Gibbons D. A detailed morphologic and immunohistochemical comparison of pre- and postmenopausal endometriosis. *J. Clin. Pathol.* 2008;61:455–459. doi: 10.1136/jcp.2007.050971.

<sup>23</sup>Da Costa e Silva Rde C, Moura KK, Ribeiro Junior CL, Guillo LA. Estrogen signaling in the proliferative endometrium: implications in endometriosis. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 2016;62:72–7.

<sup>115</sup>Da Gama Coelho Riccio L., Santulli P., Marcellin L., Abrão M.S., Batteux F., Chapron C. Immunology of Endometriosis. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018;50:39–49. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.010.

<sup>146</sup>D'Agostino C, Surico D, Monga G, Palicelli A. Pregnancy-related decidualization of subcutaneous endometriosis occurring in a post-caesarean section scar: case study and review of the literature. *Pathol Res Pract.* 2019;215:828–831.

<sup>59</sup>de Almeida Asencio, F., Ribeiro, H.A., Ayrosa Ribeiro, P. et al. Symptomatic endometriosis developing several years after menopause in the absence of increased circulating estrogen concentrations: a systematic review and seven case reports. *Gynecol Surg* 16, 3 (2019). [doi.org/10.1186/s10397-019-1056-x](https://doi.org/10.1186/s10397-019-1056-x)

- <sup>120</sup>Defrere S., Van Langendonck A., Vaesen S., et al. Iron overload enhances epithelial cell proliferation in endometriotic lesions induced in a murine model. *Human Reproduction*. 2006;21(11):2810–2816. doi: 10.1093/humrep/del261.
- <sup>13</sup>Dekker J.<sup>a</sup> · Hooijer I.<sup>b</sup> · Ket J.C.F.<sup>c</sup> · Vejnović A.<sup>d</sup> · Benagiano G.<sup>e</sup> · Brosens I.<sup>f</sup> and Mijatovic V.<sup>a</sup>. Neonatal Uterine Bleedings: An Ignored Sign but a Possible Cause of Early-Onset Endometriosis – A Systematic Review. *Biomed Hub* 2021; 6:6–16
- <sup>78</sup>Desitter I, Guerrouahen BS, Benali-Furet N, Wechsler J, Janne PA, Kuang Y, et al. A new device for rapid isolation by size and characterization of rare circulating tumor cells. *Anticancer Res* 2011; 31:427–441.
- <sup>29</sup>Dietmar Haas, MD, The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses; *Journal Citation Reports (Clarivate, 2022): 15/85 (Obstetrics & Gynecology)* Online ISSN:1600-0412
- <sup>121</sup>Donnez J, Smoes P, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod*. 1998 Jun;13(6):1686-90. doi: 10.1093/humrep/13.6.1686. PMID: 9688413.
- <sup>161</sup>Dovey S, Sanfilippo J. Endometriosis and the adolescent. *Clin Obstet Gynecol*. 2010 Jun;53(2):420-8. doi: 10.1097/GRF.0b013e3181dbdc61. PMID: 20436319.
- <sup>36</sup>„ენდომეტრიოზის დიაგნოსტიკა და მკურნალობა“ პროტოკოლი; მიღებულია „კლინიკური პრაქტიკის ეროვნული რეკომენდაციებისა (გაიდლაინები) და დაავადებათა მართვის სახელმწიფო სტანდარტების (პროტოკოლები) შემუშავების, შეფასების და დანერგვის ეროვნული საბჭოს“ 2014 წლის 23 ივნისის N5 სხდომის გადაწყვეტილების შესაბამისად
- <sup>91</sup>Elefante, C.; Brancati, G.E.; Oragvelidze, E.; Lattanzi, L.; Maremmani, I.; Perugi, G. Psychiatric Symptoms in Patients with Cerebral Endometriosis: A Case Report and Literature Review. *J. Clin. Med*. 2022, 11, 7212. <https://doi.org/10.3390/jcm11237212>
- <sup>16</sup>Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1997 Jun;24(2):235-58.

- <sup>18</sup>Farquhar CM. Extracts from the "clinical evidence". *Endometriosis*. BMJ. 2000 May 27;320(7247):1449-52.
- <sup>47</sup>Ferreira ALL, Bessa MM, Drezett J, Abreu LC. Quality of life of the woman carrier of endometriosis: systematized review, *Reprodução & Climatério*, 2016;31(1):48-54; ISSN 1413-2087, <https://doi.org/10.1016/j.recli.2015.12.002>
- <sup>5</sup>FLUHMANN CF. The developmental anatomy of the cervix uteri. *Obstet Gynecol*. 1960 Jan;15:62-9. PMID: 13823611.
- <sup>26</sup>Gałczyński K, Józwiak M, Lewkowicz D, Semczuk-Sikora A, Semczuk A. Ovarian endometrioma - a possible finding in adolescent girls and young women: a mini-review. *J Ovarian Res*. 2019 Nov 7;12(1):104. doi: 10.1186/s13048-019-0582-5. PMID: 31699129; PMCID: PMC6839067.
- <sup>4</sup>Gargett C.E. Stem cells in gynaecology; *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 44 (5) (2004), pp. 380-386
- <sup>84</sup>Ghai V, Jan H, Shakir F, Haines P, Kent A. Diagnostic delay for superficial and deep endometriosis in the United Kingdom. *J Obstet Gynaecol*. 2020 Jan;40(1):83-89. doi: 10.1080/01443615.2019.1603217. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31328629.
- <sup>15</sup>Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004;364(9447):1789-99.
- <sup>176</sup>Gordts, S., Gordts, S., Puttemans, P., Campo, R., Brosens, I. (2020). Neonatal Uterine Bleeding and Adolescent Endometriosis. In: Nezhat, C.H. (eds) *Endometriosis in Adolescents*. Springer, Cham. [doi.org/10.1007/978-3-030-52984-0\\_18](https://doi.org/10.1007/978-3-030-52984-0_18)
- <sup>149</sup>Grigore M, Socolov D, Pavaleanu I, Scripcariu I, Grigore AM, Micu R. Abdominal wall endometriosis: an update in clinical, imagistic features, and management options. *Med Ultrason*. 2017 Nov 29;19(4):430-437. doi: 10.11152/mu-1248. PMID: 29197920.
- <sup>145</sup>Gunes, M.; Kayikcioglu, F.; Ozturkoglu, E.; Haberal, A. Incisional endometriosis after Cesarean section, episiotomy, and other gynaecologic procedures. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2005, 31, 471-475.
- <sup>132</sup>Guo SW. Association of endometriosis risk and genetic polymorphisms involving sex steroid biosynthesis and their receptors: a meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest*. 2006;61:90-105.

- <sup>55</sup>Haas D., Chvatal R., Reichert B., Renner S., Shebl O., Binder H., Wurm P., Oppelt P. Endometriosis: A premenopausal disease? Age pattern in 42,079 patients with endometriosis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012;286:667–670. doi: 10.1007/s00404-012-2361z.
- <sup>99</sup>Halban J. Metastatic hysteroadenosis. *Wien klin Wochenschr.* 1924;37:1205–6.
- <sup>160</sup>Halban, J. Über fötale Menstruation und ihre Bedeutung [About Fetal Menstruation and Its Meaning]; *Berliner Klin Wochenschrift*. VII.76 (Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte in Breslau): Heidelberg, Germany, 1904; Volume 48, p. 1255.
- <sup>122</sup>Hansen KA, Eyster KM. Genetics and genomics of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2010 Jun;53(2):403-12. doi: 10.1097/GRF.0b013e3181db7ca1. PMID: 20436317; PMCID: PMC4346178.
- <sup>41</sup>Hapangama DK, Bulmer JN. Pathophysiology of heavy menstrual bleeding. *Womens Health (Lond).* 2016 Jan;12(1):3-13. doi: 10.2217/whe.15.81. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26695831; PMCID: PMC5779569.
- <sup>71</sup>Harada T, Kubota T, Aso T. Usefulness of CA19-9 versus CA125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2002 Oct;78(4):733-9. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03328-9. PMID: 12372448.
- <sup>56</sup>Henriksen E. Endometriosis. *Am. J. Surg.* 1955;90:331–337. doi: 10.1016/0002-9610(55)90765-0.
- <sup>25</sup>Horne A W, Missmer S A. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis *BMJ* 2022; 379 :e070750 doi:10.1136/bmj-2022-070750
- <sup>64</sup>Hsu AL, Khachikyan I, Stratton P. Invasive and noninvasive methods for the diagnosis of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2010 Jun;53(2):413-9. doi: 10.1097/GRF.0b013e3181db7ce8. PMID: 20436318; PMCID: PMC2880548.
- <sup>170</sup>Huber A, Michael S, Feik K. Funktionelle Veränderungen am fetalen und kindlichen Endometrium [Functional changes in the fetal and infantile endometrium], *Arch Gynäk*, 1971, vol. 211 (pg. 583-594)
- <sup>83</sup>Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Haas D, Tammaa A, Salzer H. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod.* 2012 Dec;27(12):3412-6. doi: 10.1093/humrep/des316. Epub 2012 Sep 17. PMID: 22990516.

- <sup>95</sup>Hudelist G, Keckstein J, Wright JT. The migrating adenomyoma: past views on the etiology of adenomyosis and endometriosis. *Fertil Steril* 2009;92:1536–43.
- <sup>28</sup>Irving J, Clement PB, Kurman R, Ellenson L, Ronnett B. *Diseases of the Peritoneum*. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. New York: Springer, 2011.
- <sup>101</sup>Iwanoff N. Dusiges cystenhaltiges uterusfibromyom compliciert durch sarcom und carcinom. (Adenofibromyoma cysticum sarcomatodes carcinomatosum) *Monatsch Geburtshilfe Gynakol.* 1898;7:295–300.
- <sup>37</sup>Janssen EB, Rijkers AC, Hoppenbrouwers K, et al. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2013 Sep-Oct;19(5):570–82.
- <sup>158</sup>Jardine, R. Menstruation in a New-Born Infant. *BMJ* **1897**, 2, 652.
- <sup>38</sup>Johnson N.P, Hummelshoj L, Adamson G.D, et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis *Hum Reprod*, 32 (2017), pp. 315-324.
- <sup>163</sup>Kaiser R, Grassel G. Frequenz und Stärke der uterinen Neugebo renenblutung [Incidence and intensity of uterine bleeding in the neonate (author's transl)]. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1974 Aug;34(8):644-8. German. PMID: 4139047.
- <sup>63</sup>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(10):2698–704.
- <sup>89</sup>Keshavarz H, Hillis SD, Kieke BA, Marchbanks PA. Hysterectomy surveillance – United States, 1994–1999. *MMWR Surveill Summ.* 2002; 51(SS05):1–8.
- <sup>113</sup>Khan K.N., Kitajima M., Hiraki K., Fujishita A., Sekine I., Ishimaru T., Masuzaki H. Immunopathogenesis of Pelvic Endometriosis: Role of Hepatocyte Growth Factor, Macrophages and Ovarian Steroids. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2008;60:383–404. doi: 10.1111/j.1600-0897.2008.00643.x.

<sup>107</sup>Kitawaki J, Kado N, Ishihara H, Koshiba H, Kitaoka Y, Honjo H. Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2002 Dec;83(1-5):149-55. doi: 10.1016/s0960-0760(02)00260-1. PMID: 12650711.

<sup>20</sup>Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Gomel V, Martin DC. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertil Steril.* 2019 Feb;111(2):327-340. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.013. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30527836.

<sup>128</sup>Kosugi Y, Elias S, Malinak LR, Nagata J, Isaka K, Takayama M, Simpson JL, Bischoff FZ. Increased heterogeneity of chromosome 17 aneuploidy in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Apr;180(4):792-7. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70649-6. PMID: 10203646.

<sup>138</sup>Kunz G, Beil D, Huppert P, Leyendecker G. Structural abnormalities of the uterine wall in women with endometriosis and infertility visualized by vaginal sonography and magnetic resonance imaging. *Hum Reprod.* (2000) 15:76–82. doi: 10.1093/humrep/15.1.76

<sup>30</sup>Lee SY, Koo YJ, Lee DH. Classification of endometriosis. *Yeungnam Univ J Med.* 2021 Jan;38(1):10-18. doi: 10.12701/yujm.2020.00444. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32764213; PMCID: PMC7787892.

<sup>144</sup>Leite G.K. , et al. Scar endometrioma following obstetric surgical incisions: retrospective study on 33 cases and review of the literature *Sao Paulo Med. J.*, 127 (5) (2009), pp. 270-277

<sup>48</sup>Levy AR, Osenenko KM, Lozano-Ortega G, et al. Economic burden of surgically confirmed endometriosis in Canada. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* 2011;33:830–837.

<sup>172</sup>Lévy J.M., Rosenthal R., Dellenbach P., Pequetot J.P.. Crise génitale du nouveau-né. Répercussion de certains facteurs maternels ou gravidiques sur la fréquence des métrorragies néonatales. [Genital crisis in the newborn: repercussion of certain maternal or pregnancy factors on the frequency of neonatal metrorrhagia] [article in French]. *Arch Fr Pediatr.* 1964; 21: 819.

<sup>76</sup>Li S, Fu X, Wu T, Yang L, Hu C, Wu R. Role of Interleukin-6 and Its Receptor in Endometriosis. *Med Sci Monit.* 2017 Aug 5;23:3801-3807. doi: 10.12659/msm.905226. PMID: 28779573; PMCID: PMC5556658.

- <sup>8</sup>Lichten, Edward M. Paradigm Shift: The Realization of New Medical Alternatives to Surgery for Endometriosis. *Journal of Restorative Medicine*, 2016 December 2, Volume 50, Number 1, 12 January 2016, pp. 46-56(11)
- <sup>119</sup>Lousse J. C., Van Langendonck A., Defrere S., Ramos R. G., Colette S., Donnez J. Peritoneal endometriosis is an inflammatory disease. *Frontiers in Bioscience (Elite Edition)* 2012;4:23–40. doi: 10.2741/e358.
- <sup>19</sup>Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012 Dec;39(4):535-49. doi: 10.1016/j.ogc.2012.10.002. PMID: 23182559; PMCID: PMC3538128
- <sup>116</sup>Maeda N., Izumiya C., Oguri H., Kusume T., Yamamoto Y., Fukaya T. Aberrant Expression of Intercellular Adhesion Molecule-1 and Killer Inhibitory Receptors Induces Immune Tolerance in Women with Pelvic Endometriosis. *Fertil. Steril.* 2002;77:679–683. doi: 10.1016/S0015-0282(01)03249-6.
- <sup>164</sup>Maria C L. Neonatal Uterine Bleeding: An Underestimated Clinical Sign?. *Acad J Ped Neonatol.* 2017; 5(1): 555712.
- <sup>46</sup>Markham R, Luscombe GM, Manconi F, Fraser IS. A detailed profile of pain in severe endometriosis. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders.* 2019;11(2):85-94. doi:10.1177/2284026519838948
- <sup>167</sup>Marsh EE, Laufer MR. Endometriosis in premenarcheal girls who do not have an associated obstructive anomaly. *Fertil Steril.* 2005 Mar;83(3):758-60. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.08.025. PMID: 15749511.
- <sup>175</sup>Maruyama T. A Revised Stem Cell Theory for the Pathogenesis of Endometriosis. *J Pers Med.* 2022 Feb 4;12(2):216. doi: 10.3390/jpm12020216. PMID: 35207704; PMCID: PMC8875896.
- <sup>79</sup>Mascalchi M, Falchini M, Maddau C, Salvianti F, Nistri M, Bertelli E, et al. Prevalence and number of circulating tumour cells and microemboli at diagnosis of advanced NSCLC. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; 142:195–200. doi: 10.1007/s00432-015-2021-3.

- <sup>93</sup>Matalliotakis, M., Matalliotaki, C., Goulielmos, G. N., Patelarou, E., Tzardi, M., Spandidos, D. A., Arici, A., Matalliotakis, I. "Association between ovarian cancer and advanced endometriosis". *Oncology Letters* 15, no. 5 (2018): 7689-7692. [doi.org/10.3892/ol.2018.8287](https://doi.org/10.3892/ol.2018.8287)
- <sup>33</sup>Mauricio Simões Abrão, Felice Petraglia, Tommaso Falcone, Joerg Keckstein, Yutaka Osuga, Charles Chapron, Deep endometriosis infiltrating the recto-sigmoid: critical factors to consider before management, *Human Reproduction Update*, Volume 21, Issue 3, May/June 2015, Pages 329–339.
- <sup>74</sup>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. doi: 10.1093/humupd/dmq009.
- <sup>104</sup>McLaren J. Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis. *Hum Reprod Update*. 2000;6:45–55.
- <sup>117</sup>Mechsner S., Kaiser A., Kopf A., Gericke C., Ebert A., Bartley J. A Pilot Study to Evaluate the Clinical Relevance of Endometriosis-Associated Nerve Fibers in Peritoneal Endometriotic Lesions. *Fertil. Steril.* 2009;92:1856–1861. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.006.
- <sup>24</sup>Mehasseb MK, Bell SC, Pringle JH, Habiba MA. Uterine adenomyosis is associated with ultrastructural features of altered contractility in the inner myometrium. *Fertil Steril.* 2010 May 1;93(7):2130-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.01.097. Epub 2009 Mar 6. PMID: 19268938.
- <sup>17</sup>Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D and D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril.* 2009 Jul;92(1):68-74.
- <sup>124</sup>Moen MH. Endometriosis in monozygotic twins. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994 Jan;73(1):59-62. doi: 10.3109/00016349409013396. PMID: 8304029.
- <sup>86</sup>MosPino I, Belloni GM, Barbera V, Solima E, Radice D, Angioni S, Arena S, Bergamini V, Candiani M, Maiorana A, Mattei A, Muzii L, Pagliardini L, Porpora MG, Remorgida V, Seracchioli R, Vercellini P, Zullo F, Zupi E, Vignali M; "Endometriosis Treatment Italian Club" (ETIC). "Better late than never but never late is better", especially in young women. A multicenter Italian



study on diagnostic delay for symptomatic endometriosis. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2022 Oct 26;1-7. doi: 10.1080/13625187.2022.2128644. Epub ahead of print. PMID: 36287190.

<sup>52</sup>Munksgaard PS, Blaakaer J. The association between endometriosis and gynecological cancers and breast cancer: a review of epidemiological data. *Gynecol Oncol*. 2011 Oct;123(1):157-63. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.06.017. Epub 2011 Jul 13. PMID: 21742370.

<sup>155</sup>Nägele, F.C. *Erfahrungen und Abhandlungen aus dem Gebiete der Krankheiten des weiblichen Geschlechtes: Nebst Grundzügen einer Methodenlehre der Geburtshülfe [Experiences and Treatises in the Field of Diseases of the Female Sex: Together with the Basics of a Methodology of Obstetrics]*; Löffler: Mannheim, Germany, 1812; pp. 318–328.

<sup>31</sup>National Guideline Alliance (UK). *Endometriosis: diagnosis and management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017 Sep. (NICE Guideline, No. 73.)

<sup>58</sup>Nikkanen V., Punnonen R. External endometriosis in 801 operated patients. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 1984;63:699–701. doi: 10.3109/00016348409154666.

<sup>75</sup>Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; Cd012179. doi: 10.1002/14651858.cd012179.

<sup>135</sup>Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril*. (1997) 68:585–95. doi: 10.1016/s0015-0282(97)00191-x

<sup>88</sup>Nnoaham KE, 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 multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. 2011 Aug;96(2):366-373.e8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.090. Epub 2011 Jun 30. PMID: 21718982; PMCID: PMC3679489.

<sup>6</sup>OBER WB, BERNSTEIN J. Observations on the endometrium and ovary in the newborn. *Pediatrics*. 1955 Oct;16(4):445-60. PMID: 13266459.

<sup>177</sup>Ogawa K, Khan KN, Kuroboshi H, et al. Association between neonatal uterine bleeding and endometriosis-related symptoms later in life, 04 October 2022, PREPRINT (Version 2) doi.org/10.21203/rs.3.rs-1951340/v2

<sup>162</sup>Olive DL, Henderson DY. Endometriosis and mullerian anomalies. *Obstet Gynecol.* 1987 Mar;69(3 Pt 1):412-5. PMID: 3822289.

<sup>35</sup>Ozawa Y, Murakami T, Terada Y, Yaegashi N, Okamura K, Kuriyama S, et al. Management of the pain associated with endometriosis: An update of the painful problems. *Tohoku Journal of Experimental Medicine.* 2006;210(3):175–188.

<sup>61</sup>Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2017 Mar;6(1):34-41. doi: 10.1007/s13669-017-0187-1. Epub 2017 Jan 27. PMID: 29276652; PMCID: PMC5737931.

<sup>73</sup>Pergialiotis V, Tagkou NM, Tsimpiktsioglou A, Klavdianou O, Neonaki A, Trompoukis P. Urocortin Expression in Endometriosis: A Systematic Review. *Int J Fertil Steril.* 2019 Apr;13(1):1-5. doi: 10.22074/ijfs.2019.5488. Epub 2019 Jan 6. PMID: 30644237; PMCID: PMC6334014.

<sup>139</sup>Piriyev E, Romer T. Coincidence of uterine malformations and endometriosis: a clinically relevant problem? *Arch Gynecol Obste.* (2020) 302:1237–41. doi: 10.1007/s00404-020-05750-9

<sup>140</sup>Pitot MA, Bookwalter CA, Dudiak KM. Müllerian duct anomalies coincident with endometriosis: a review. *Abdom Radiol.* (2020) 45:1723–40. doi: 10.1007/s00261-020-02465-y

<sup>81</sup>Pospisilova E, Kiss I, Souckova H, Tomes P, Spicka J, Matkowski R, Jedryka M, Ferrero S, Bobek V, Kolostova K. Circulating Endometrial Cells: A New Source of Information on Endometriosis Dynamics. *J Clin Med.* 2019 Nov 11;8(11):1938. doi: 10.3390/jcm8111938. PMID: 31717910; PMCID: PMC6912292.

<sup>65</sup>Practice bulletin no. 114: management of endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2010 Jul;116(1):223-236. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e8b073. PMID: 20567196.

<sup>1</sup>Puttemans P, Benagiano G, Gargett C, Romero R, Guo SW and Brosens I. Neonatal uterine bleeding as a biomarker for reproductive disorders during adolescence: a worldwide call for

systematic registration by nurse midwife. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Jun; 30(12):1434–1436.

<sup>112</sup>Ramírez-Pavez TN, Martínez-Esparza M, Ruiz-Alcaraz AJ, Marín-Sánchez P, Machado-Linde F, García-Peñarrubia P. The Role of Peritoneal Macrophages in Endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 6;22(19):10792. doi: 10.3390/ijms221910792. PMID: 34639133; PMCID: PMC8509388.

<sup>103</sup>Rana N, Braun DP, House R, Gebel H, Rotman C, Dmowski WP. Basal and stimulated secretion of cytokines by peritoneal macrophages in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 1996;65:925–30.

<sup>126</sup>Ranney B. Endometriosis. IV. Hereditary Tendency. *Obstet Gynecol.* 1971;37(5):734–737.

<sup>57</sup>Ranney B.E., III Complete operations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1971;109:1137–1144. doi: 10.1016/0002-9378(71)90653-3.

<sup>143</sup>Rindos N.B, Mansuria S, Diagnosis and Management of Abdominal Wall Endometriosis: a systematic review and clinical recommendations *Obstet. Gynecol. Surv.*, 72 (2) (2017), pp. 116-122.

<sup>7</sup>Rogers PA, Adamson GD, Al-Jefout M, Becker CM, D'Hooghe TM, Dunselman GA, Fazleabas A, Giudice LC, Horne AW, Hull ML, Hummelshoj L, Missmer SA, Montgomery GW, Stratton P, Taylor RN, Rombauts L, Saunders PT, Vincent K and Zondervan KT; WES/WERF Consortium for Research Priorities in Endometriosis. Research Priorities for Endometriosis. *Reprod Sci.* 2017 Feb;24(2):202-226.

<sup>11</sup>Sacrez R, Lévy JM, Muller P, Péquegnot JP, Kupferberg J. Quelques répercussions de la toxémie gravidique tardive sur le nouveau-né [On repercussions of late gestational toxemia on the newborn] Author's translation. *Arch Fr Pediatr.* 1962;19:360–8.

<sup>150</sup>Samani EN, Mamillapalli R, Li F, Mutlu L, Hufnagel D, Krikun G, Taylor HS. Micrometastasis of endometriosis to distant organs in a murine model. *Oncotarget.* 2017 Apr 6;10(23):2282-2291. doi: 10.18632/oncotarget.16889. PMID: 31040919; PMCID: PMC6481344.

<sup>109</sup>Sampson JA, “The escape of foreign material from the uterine cavity into the uterine veins,” *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1918; vol. 2, p. 161.

Sampson JA. Heterotopic or misplaced endometrial tissue. *Am J Obstet Gynecol* 1925; 10: 649-664.

<sup>110</sup>Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927; 14: 422-469.

<sup>129</sup>Sato NH, Tsunoda H, Nishida M, et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Research.* 2000;60:7052–7056.

<sup>44</sup>Schenken RS, Asch RH, Williams RF, Hodgen GD. Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: luteinized unruptured follicles, luteal phase defects, pelvic adhesions and spontaneous abortions. *Fertil Steril.* 1984;41:122–130.

<sup>142</sup>Schuster M, Mackeen DA. Fetal endometriosis: a case report. *Fertil Steril.* (2015) 103:160–2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.09.045

<sup>53</sup>Secosan C, Balulescu L, Brasoveanu S, Balint O, Pirtea P, Dorin G, Pirtea L. Endometriosis in Menopause–Renewed Attention on a Controversial Disease. *Diagnostics (Basel).* 2020 Feb 29;10(3):134. doi: 10.3390/diagnostics10030134. PMID: 32121424; PMCID: PMC7151055.

<sup>39</sup>Shum LK, Bedaiwy MA, Allaire C, Williams C, Noga H, Albert A, Lisonkova S, Yong PJ. Deep Dyspareunia and Sexual Quality of Life in Women With Endometriosis. *Sex Med.* 2018 Sep;6(3):224-233. doi: 10.1016/j.esxm.2018.04.006. Epub 2018 May 22. PMID: 29801714; PMCID: PMC6085224.

<sup>137</sup>Signorile PG, Baldi A. Endometriosis: new concepts in the pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol.* (2010) 42:778–80. doi: 10.1016/j.biocel.2010.03.008

<sup>141</sup>Signorile PG, Cassano M, Viceconte R, Spyrou M, Marcattilj V, Baldi A. Endometriosis: a retrospective analysis on diagnostic data in a cohort of 4401 Patients. *In Vivo.* (2022) 36:430–8. doi: 10.21873/invivo.12721

<sup>12</sup>Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, Brodsky V, Canis M, Colombo GL, DeLeire T, Falcone T, Graham B, Halis G, Horne A, Kanj O, Kjer JJ, Kristensen J,

Lebovic D, Mueller M, Vigano P, Wullschleger M and D'Hooghe T. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod.* 2012 May;27(5):1292-9.

<sup>123</sup>Simpson J, Elias S, Malinak L, et al. Heritable aspects of endometriosis: 1. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;137:327–331.

<sup>51</sup>Somigliana E, Vigano' P, Parazzini F, Stoppelli S, Giambattista E, Vercellini P. Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecol Oncol.* 2006 May;101(2):331-41. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.11.033. Epub 2006 Feb 13. PMID: 16473398.

<sup>127</sup>Stefansson H, Geirsson RT, Steinthorsdottir V, Jonsson H, Manolescu A, Kong A, Ingadottir G, Gulcher J, Stefansson K. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. *Hum Reprod.* 2002;17:555–559.

<sup>54</sup>Suchońska B., Gajewska M., Zygula A., Wielgoś M. Endometriosis resembling endometrial cancer in a postmenopausal patient. *Climacteric.* 2018;21:88–91. doi: 10.1080/13697137.2017.1398229.

<sup>66</sup>Taylor, H.S., Adamson, G.D., Diamond, M.P., Goldstein, S.R., Horne, A.W., Missmer, S.A., Snabes, M.C., Surrey, E. and Taylor, R.N. (2018), An evidence-based approach to assessing surgical versus clinical diagnosis of symptomatic endometriosis. *Int J Gynecol Obstet*, 142: 131-142.

<sup>34</sup>The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Birmingham, Alabama, USA; Endometriosis and infertility, *Fertility and Sterility*, Volume 81, Issue 5, 2004, Pages 1441-1446, ISSN 0015-0282

<sup>92</sup>Thomas EJ, Campbell IG. Evidence that endometriosis behaves in a malignant manner. *Gynecol Obstet Invest.* 2000;50 Suppl 1:2-10. doi: 10.1159/000052872. PMID: 11093055.

<sup>68</sup>Tian Z, Chang XH, Zhao Y, Zhu HL. Current biomarkers for the detection of endometriosis. *Chin Med J (Engl).* 2020 Oct 5;133(19):2346-2352. doi: 10.1097/CM9.0000000000001063. PMID: 32858595; PMCID: PMC7546884.

- <sup>72</sup>Torricelli M, De Falco G, Florio P, Rossi M, Leucci E, Vigano P, et al. Secretory endometrium highly expresses urocortin messenger RNA and peptide: possible role in the decidualization process. *Hum Reprod* 2007; 22:92–96. doi: 10.1093/humrep/del331.
- <sup>125</sup>Treloar SA, O'Connor DT, O'Connor VM, Martin NG. Genetic influences of endometriosis in an Australian twin sample. *Fertil Steril*. 1999;71:701–710.
- <sup>131</sup>Treloar SA, Zhen ZZ, Armitage T, Duffy DL, Wicks J, O'Connor DT, Martin NG, Montgomery GW. Association between polymorphisms in the progesterone receptor gene and endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 11:641–647. 1005.
- <sup>168</sup>Troncon JK, Zani AC, Vieira AD, Poli-Neto OB, Nogueira AA, Rosa-E-Silva JC. Endometriosis in a patient with mayer-rokitansky-küster-hauser syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2014;2014:376231. doi: 10.1155/2014/376231. Epub 2014 Dec 30. PMID: 25610677; PMCID: PMC4293785.
- <sup>70</sup>Tuten A, Kucur M, Imamoglu M, Kaya B, Acikgoz AS, Yilmaz N, et al. Copeptin is associated with the severity of endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290:75–82. doi: 10.1007/s00404-014-3163-2.
- <sup>154</sup>Underwood, M.A. *Treatise on the Disorders of Childhood and Management of Infants from the Birth* (In 8 Volumes); J Mathews: London, UK, 1797; Volume II, p. 143.
- <sup>98</sup>Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P. Theories of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001 May;96(1):21–34. doi: 10.1016/s0301-2115(00)00405-x. PMID: 11311757.
- <sup>69</sup>Vodolazkaia A, El-Aalamat Y, Popovic D, Mihalyi A, Bossuyt X, Kyama CM, et al. Evaluation of a panel of 28 biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Hum Reprod* 2012; 27:2698–2711. doi: 10.1093/humrep/des234.
- <sup>77</sup>Wang, Li, Jing Sun. "ASPN Is a Potential Biomarker and Associated with Immune Infiltration in Endometriosis" 2022.*Genes* 13, no. 8: 1352
- <sup>3</sup>Warzecha D, Szymusik I, Wielgos M, Pietrzak B. The Impact of Endometriosis on the Quality of Life and the Incidence of Depression-A Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 May 21;17(10):3641. doi: 10.3390/ijerph17103641. PMID: 32455821; PMCID: PMC7277332.

- <sup>32</sup>Wellbery C. Diagnosis and treatment of endometriosis. *American Family Physician*. 1999;60(6):1753–1762.
- <sup>159</sup>Williams, W.R. Congenital Menstruation, Ovulation Lactation, and Congenital Puberty. *BMJ* **1901**, 3, 640.
- <sup>118</sup>Wu J., Xie H., Yao S., Liang Y. Macrophage and Nerve Interaction in Endometriosis. *J. Neuroinflamm*. 2017;14:53. doi: 10.1186/s12974-017-0828-3.
- <sup>114</sup>Xie Q., He H., Wu Y.H., Zou L.J., She X.L., Xia X.M., Wu X.Q. Eutopic Endometrium from Patients with Endometriosis Modulates the Expression of CD36 and SIRP- $\alpha$  in Peritoneal Macrophages. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2019;45:1045–1057. doi: 10.1111/jog.13938.
- <sup>97</sup>Yovich JL (2020) Understanding Endometriosis: Clarifying Sampson’s Theories with a Personal Perspective. *Med J Obstet Gynecol* 8(1): 1130
- <sup>108</sup>Zondervan K.T. , Cardon L.R. , Kennedy S.H. What makes a good case-control study? Design issues for complex traits such as endometriosis *Hum Reprod*, 17 (2002), pp. 1415-1423
- <sup>136</sup>Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Prime*. (2018) 4:9.
- <sup>133</sup>Zondervan KT, Treloar SA, Lin J, Weeks DE, Nyholt DR, Mangion J, MacKay IJ, Cardon L, Martin NG, Kennedy, Montgomery GW, Study Group Significant evidence of one or more susceptibility loci for endometriosis with near-Mendelian autosomal inheritance on chromosome 7p13-15. *Hum Reprod*. 2007;22:717–728.
- <sup>90</sup>Zubrzycka A, Zubrzycki M, Perdas E, Zubrzycka M. Genetic, Epigenetic, and Steroidogenic Modulation Mechanisms in Endometriosis. *J Clin Med*. 2020 May 2;9(5):1309. doi: 10.3390/jcm9051309. PMID: 32370117; PMCID: PMC7291215.

## VIII გამოქვეყნებული ნაშრომების სია

- Lela Tandashvili, Arsen Gvenetadze, Vasilios Tanos; „Neonatal Uterine Bleeding as a precursor in adult endometriosis” (18 months of experience); Translational and Clinical Medicine-Georgian Medical Journal, Vol 4, No2 (2019);
- Lela Tandashvili, Arsen Gvenetadze, Lela Iremadze, Vasilios Tanos; „Neonatal Uterine Bleeding as a precursor to endometriosis in adulthood”; African Journal of Reproductive Health August 2022; 26 (8):88;
- Lela Tandashvili, Arsen Gvenetadze, Vasilios Tanos; „Neonatal Uterine Bleeding as a precursor in adult endometriosis”; Experimental and Clinical MEDICINE 2018, N5;

## IX მოხსენებები ნაშრომის თემაზე

- თსუ მედიცინის ფაკულტეტის კოლოქვიუმები (2017წ; 2023წ);
- ევროპის გინეკოლოგ-ენდოსკოპისტთა ასოციაციის „ESGE” 27-ე კონგრესი ვენა, ავსტრია 2018წ  
პოსტერ-პრეზენტაცია: „Neonatal Uterine Bleeding as a precursor in adult endometriosis” (18 months of experience);
- 2018წ მედიკოსთა საერთაშორისო სკოლა-კონფერენცია  
თემა: „საკვერცხის ენდომეტრიომას მკურნალობის თანამედროვე სპექტები“
- 2018წ თსუ-ს 100 წლისთავისთვის მიძღვნილი კონფერენცია -ადამიანის რეპროდუქცია და დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიები



თემა: „ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენა, როგორც მოზრდილთა ენდომეტრიოზის პრეკურსორი, 18 თვის მონაცემთა ანალიზი“

- 19-th World Congress on Human Reproduction 2023წ, ვენეცია.

მობსენება: „Neonatal Uterine Bleeding as a precursor in adult endometriosis“

## X დანართები

### დანართი 1

#### ენდომეტრიოზი ( აცკ10-ის კოდი N80), ახალი შემთხვევები, საქართველო, 2016-2021

წყარო: ამბულატორული სერვისის მიმწოდებელ დაწესებულებაში დაავადებების ახალი შემთხვევების აღრიცხვის ელექტრონული სისტემა

რეგიონი	2016	2017	2018	2019	2020	2021
აჭარა	134	177	123	101	93	130
გურია		1		1		3
თბილისი	639	641	755	782	906	1047
იმერეთი	13	43	69	42	20	39
კახეთი	9	15	12	9	7	5
მცხეთა-მთიანეთი						14
რაჭა-ლეჩხუმი და ქვემო სვანეთი		1	1			
სამეგრელო და ზემო სვანეთი	16	34	3	18	25	25
ქვემო ქართლი	29	14	12	33	18	39
შიდა ქართლი	33	18	23	17	18	12
<b>საქართველო</b>	<b>873</b>	<b>944</b>	<b>998</b>	<b>1003</b>	<b>1087</b>	<b>1314</b>

შენიშვნა: ამბულატორიულ დაწესებულებებში დიაგნოზი ახალშობილთა საშვილოსნოდან სისხლდენა (აცკ10-ის კოდი P54.6) საქართველოს ამბულატორიულ დაწესებულებებში არ დაფიქსირებულა