

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
მედიცინის ფაკულტეტი
კლინიკური და ტრანსლაციური მედიცინა

დავით სხირტლაძე

კომბინირებული ქირურგიული და ჰორმონული მკურნალობის ეფექტურობა
უნაყოფო პაციენტებში ღრმა ენდომეტრიოზით

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: პროფ. ჯენარო ქრისტესაშვილი

სამეცნიერო თანახელმძღვანელი: პროფ. რამაზ ჩარეჭიშვილი

2024

თბილისი, საქართველო

აბსტრაქტი

აქტუალობა: ღრმა ენდომეტრიოზი წარმოადგენს ქრონიკულ, პროგრესირებად, მორეციდივე დაავადებას, რომელსაც ახასიათებს ტკივილი მენჯის არეში, რაც მნიშვნელოვნად აქვეითებს ცხოვრების ხარისხს და ასევე, ხშირ შემთხვევაში, განაპირობებს უნაყოფობას. ლაპაროსკოპიული ქირურგია წარმოადგენს მკურნალობის უპირატეს მეთოდს ღრმა ენდომეტრიოზით გამოწვეული ტკივილის სინდრომის ან ჰორმონული თერაპიის არაეფექტურობის დროს. რაც შეეხება ღრმა ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული უნაყოფობის მკურნალობას ლაპაროსკოპიული მეთოდით, დღემდე სადავოდ რჩება მხოლოდ ქირურგიული ჩარევის ეფექტურობის საკითხი. ასევე, აქტუალობას ინარჩუნებს ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტების ქირურგიული ჩარევის შემდგომი მართვის საკითხი. ოპერაციის შემდგომ, დიენოგესტის გამოყენებამ შესაძლოა გააუმჯობესოს, როგორც ორსულობის შედეგები, ასევე, უზრუნველყოს ღრმა ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული ტკივილის ეფექტური მკურნალობა.

მიზანი: კომბინირებული ქირურგიული და ჰორმონული მკურნალობის ეფექტურობის დადგენა უნაყოფო პაციენტებში ღრმა ენდომეტრიოზით.

მასალა და მეთოდები: კვლევისთვის შერჩეულია ღია, რანდომიზირებული კონტროლირებული კვლევის დიზაინი, რომელშიც მონაწილეობას იღებდა 21-38 წლის 88 უნაყოფო ქალი ღრმა ენდომეტრიოზით, რომელთაც ჩაუტარდათ ლაპაროსკოპიული ქირურგიული მკურნალობა. პაციენტები, რომლებმაც თანხმობა განაცხადებს კვლევაში მონაწილეობაზე რანდომიზაციის სქემის მიხედვით გადანაწილდნენ 2 ჯგუფად, კვლევის სამიზნე და საკონტროლო ჯგუფებად. კვლევას გამოეთიშა 3 პაციენტი. კვლევის სამიზნე ჯგუფი (ჯგუფი 1) შეადგინა 44-მა პაციენტმა ღრმა ენდომეტრიოზით, რომელთაც ოპერაციის შემდგომ დაენიშნათ პრეპარატი დიენოგესტი 2მგ ერთხელ დღეში, ყოველდღიურად, 3 თვის განმავლობაში. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა საკვლევ ჯგუფთან შესაბამისი საშუალო ასაკის 41-მა პაციენტმა, რომლებსაც არ დაენიშნათ პრეპარატი დიენოგესტი იმავე დროის განმავლობაში. ორივე ჯგუფში იქნა გამოყენებული ბარიერული კონტრაცეფცია ოპერაციიდან 3 თვის განმავლობაში. კვლევის მთავარ მიზანს წარმოადგენდა

ორსულობის მაჩვენებლებისა და დადგომის ვადების განსაზღვრა სამიზნე და საკონტროლო ჯგუფებში. ასევე შეფასდა დისმენორეის და მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილის ინტენსივობა NRS სკალის გამოყენებით ოპერაციამდე და ოპერაციიდან 9 თვის შემდეგ. სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა აღწერილობითი და ინფერენციული მეთოდების გამოყენებით.

შედეგები: კვლევაში მონაწილეთა ასაკის საშუალო მაჩვენებელი შეადგენდა 31.01 ± 4.57 წელს (21-38). სამიზნე და საკონტროლო ჯგუფები სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისგან ასაკის, ოპერაციამდე განსაზღვრული დისმენორეისა და მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილის საშუალო ინტენსივობის მაჩვენებლების, ენდომეტრიოზის სხვადასხვა ფორმებისა (ღრმა ენდომეტრიოზის იზოლირებული შემთხვევები, ზედაპირული პერიტონეალური ენდომეტრიოზი და საკვერცხის ენდომეტრიომა) და მცირე მენჯის ღრუში არსებული შეხორცებების სიხშირეთა პროცენტული განაწილების მიხედვით ($p > 0.05$). კლინიკურ ორსულობათა სიხშირე აღმოჩნდა სტატისტიკურად სარწმუნოდ უფრო მაღალი იმ პაციენტებში, რომლებსაც ლაპაროსკოპიული მკურნალობის შემდეგ დაენიშნათ დიენოგესტი (47.7%, $n = 21$) საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებთან შედარებით, (22.0%, $n = 9$), ქირურგიული ჩარევიდან 9 თვის შემდეგ ($p = 0.013$). საწყის მაჩვენებელთან შედარებით, დისმენორეის საშუალო ინტენსივობა სარწმუნოდ შემცირდა პაციენტებში, რომელთაც პოსტოპერაციულად ჩაუტარდათ კომბინირებული ქირურგიული და ჰორმონული მკურნალობა და ასევე იმ პაციენტებში, რომელთაც ჩაუტარდათ მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობა ($p < 0.001$). თუმცა, სამიზნე ჯგუფში ინახა სარწმუნოდ უფრო დაბალი დისმენორეის საშუალო ინტენსივობის მაჩვენებელი საკონტროლო ჯგუფის შესაბამის მაჩვენებელთან შედარებით. დისმენორეის საშუალო ინტენსივობა სამიზნე ჯგუფში შემცირდა 8.7-დან 2.8-მდე მაშინ, როდესაც აღნიშნული მაჩვენებელი საკონტროლო ჯგუფში შემცირდა 8.76-დან 5.63-მდე ($p < 0.001$). რაც შეეხება მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილის ინტენსივობას, კვლევის ორივე ჯგუფში ოპერაციამდე და ოპერაციიდან 9 თვის შემდეგ აღინიშნა ტკივილის საშუალო ინტენსივობის მაჩვენებლების შემცირება, თუმცა სამიზნე ჯგუფში ინახა სარწმუნოდ უფრო დაბალი ტკივილის ინტენსივობის საშუალო მაჩვენებელი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (2.7 vs 3.4, $p < 0.001$).

დასკვნები: კომბინირებული ქირურგიული და ჰორმონული თერაპია უნდა განიხილოს,

როგორც ღრმა ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული უნაყოფობის, ასევე დისმენორეისა და მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილის მკურნალობის ეფექტურ მეთოდად. დიენოგესტის თუნდაც მცირე ხნით გამოყენებამ შესაძლოა გააუმჯობესოს ორსულობის გამოსავალი და უზრუნველყოს მენჯის არეში ტკივილის ეფექტური კუპირება. კვლევის შედეგებს აქვს მნიშვნელოვანი პრაქტიკული ღირებულება.

საკვანძო სიტყვები: ღრმა ენდომეტრიოზი, ლაპაროსკოპია, უნაყოფობა, დისმენორეა, ქრონიკული ტკივილი მენჯის არეში, დიენოგესტი.

Abstract

Introduction: Deep endometriosis (DE) represents a chronic, progressive disease commonly characterized by pelvic pain and infertility, significantly decreasing quality of life. Though laparoscopic surgery is effective in the treatment of endometriosis-associated pain or failed medical therapy, the outcomes of surgical treatment of infertility associated with DE are inconclusive. The postoperative management of the condition is still up for debate. Postsurgical therapy with dianogest may improve spontaneous pregnancy outcomes and decrease the severity of endometriosis associated pain.

Objective: To determine the efficacy of combined surgical and hormonal therapy for infertile patients with DE.

Material and methods: An open-label, randomized controlled trial design was selected to conduct a study involving 88 women aged 21-38 years with infertility who underwent surgery for DE. The patients who agreed to participate in the study were randomly assigned to study and control groups. Three patients were lost to follow-up. The study group (group 1) consisted of 44 patients with DE, who were prescribed dienogest 2 mg once daily, continuously for 3 months after surgery. The control group comprised 41 age-matched patients who did not receive any postsurgical treatment over the same period. After surgery, barrier contraception was used during the first three months in both groups. The primary outcome measures included the pregnancy rate and the timing of pregnancy in study groups. The secondary outcome measures were the intensity of dysmenorrhea and chronic pelvic pain (CPP). A validated numeric rating scale (NRS) was employed to measure pain intensity before and p months after surgery. Statistical analysis was performed using descriptive and inferential methods.

Results: The mean age of study participants was 31.01 ± 4.57 SD (range 21–38). No statistically significant difference was observed between the groups concerning age, preoperative mean dysmenorrhea and CPP intensity scores, the number of different phenotypes of endometriosis (isolated DE, superficial peritoneal disease and endometriomas) and pelvic adhesions ($p > 0.05$). The pregnancy rate for patients treated with oral dienogest after laparoscopy (47.7%, $n = 21$) was significantly higher than that of those treated with

surgery only (22.0%, n = 9) nine months after the intervention ($p = 0.013$). Compared to baseline, there was a statistically significant reduction in the mean intensity of dysmenorrhea in patients who received combined surgical and hormonal treatment postoperatively, as well as in patients who received only surgical treatment ($p < 0.001$). However, the intervention group exhibited a more statistically significant reduction in the mean score of dysmenorrhea intensity compared to the control group. The mean intensity of dysmenorrhea in the study group decreased from 8.7 to 2.8, while that in the control group decreased from 8.76 to 5.63 ($p < 0.001$). As for the intensity of CPP, there was a significant reduction in the mean intensity of pain in both groups before and nine months after surgery. However, patients in the study group had a significantly lower mean pain intensity score compared to the control group (2.7 vs 3.4, $p < 0.001$).

Conclusions: Combined surgical and hormonal therapy should be considered as an effective treatment method for deep endometriosis-related infertility, dysmenorrhea and CPP. Even short-term use of dienogest may improve pregnancy outcomes and provide effective relief of pelvic pain.

Keywords: Deep endometriosis (DE), laparoscopy, infertility, dysmenorrhea, chronic pelvic pain (CPP), dienogest.

სარჩევი

I. შესავალი	1
<i>კვლევითი თემის აქტუალობა</i>	<i>1</i>
<i>კვლევის ჰიპოთეზა</i>	<i>4</i>
<i>კვლევის მიზანი</i>	<i>4</i>
<i>კვლევის ამოცანები</i>	<i>5</i>
<i>ნაშრომის მეცნიერული სიახლე</i>	<i>5</i>
<i>პრაქტიკული ღირებულება</i>	<i>6</i>
<i>დასაცავად გამოტანილი დებულებები</i>	<i>7</i>
II. ლიტერატურის მიმოხილვა	8
<i>ეპიდემიოლოგია</i>	<i>8</i>
<i>დაავადების ეტიოპათოგენები</i>	<i>12</i>
<i>ენდომეტრიოზის კლასიფიკაცია</i>	<i>17</i>
<i>ენდომეტრიოზი და უნაყოფობა</i>	<i>21</i>
<i>ტკივილის სინდრომი და ენდომეტრიოზი</i>	<i>25</i>
<i>ენდომეტრიოზის თანამედროვე მკურნალობის შესაძლებლობები</i>	<i>26</i>
III. კვლევის მეთოდოლოგია	32
<i>კვლევის დიზაინი</i>	<i>32</i>
<i>კვლევის მეთოდოლოგია</i>	<i>35</i>
IV. კვლევის ეთიკის საკითხები	45
V. კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი	46
<i>კვლევაში მონაწილე პაციენტების ზოგადი დახასიათება</i>	<i>46</i>
<i>დერმატოპათიები</i>	<i>47</i>
<i>მენსტრუალური ფუნქცია</i>	<i>48</i>
<i>ორსულობის სიხშირე და ვადები</i>	<i>49</i>
<i>ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული სხვა სიმპტომები</i>	<i>51</i>
<i>რეპროდუქციული ფუნქცია</i>	<i>52</i>
<i>ენდომეტრიოზის სხვადასხვა ფორმები და მცირე მენჯის ღრუში არსებული მენორეალები</i>	<i>52</i>

<i>დისმენორეა, მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილი და დისპარეუნია</i>	63
<i>დისკუსია</i>	70
VI. დასკვნები	79
<i>პრაქტიკული რეკომენდაციები</i>	80
VII. გამოყენებული ლიტერატურა	81
VIII. გამოქვეყნებული ნაშრომების სია	97
IX. მოხსენებები ნაშრომის თემაზე	98

ცხრილები და გრაფიკები

N	დასახელება	გვერდები
ცხრ.1	ღრმა ენდომეტრიოზით გამოწვეული სიმპტომები დაზიანებების მდებარეობის მიხედვით	12
ცხრ.2	ციტოკინები და ზრდის ფაქტორები პერიტონეალურ სითხეში	15
ცხრ.3	ღრმა ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტების სხეულის მასის ინდექსი	46
ცხრ.4	დერმატოპათიების გამოვლინება ჯგუფების მიხედვით	47
ცხრ.5	მენსტრუალური ციკლის ხანგრძლივობა გამოკვლეულ პაციენტებში	49
ცხრ.6	ორსულობის მაჩვენებლები ოპერაციული მკურნალობიდან 9 თვის შემდეგ	50
ცხრ.7	ორსულობის მაჩვენებელი დინამიკაში ჯგუფების მიხედვით ჰორმონული მკურნალობისა და ბარიერული კონტრაცეფციის შეწყვეტიდან 6 თვის შემდეგ	51
ცხრ.8	ასაკის, ენდომეტრიოზის სხვადასხვა ფორმებისა და მცირე მენჯის ღრუში არსებული შეხორცებების სიხშირეთა პროცენტული განაწილება ჯგუფებში	53
ცხრ.9	დისმენორეის საშუალო ინტენსივობა ჯგუფების მიხედვით ოპერაციამდე და ოპერაციიდან 9 თვის შემდეგ	66
ცხრ.10	მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილის საშუალო ინტენსივობა ჯგუფების მიხედვით ოპერაციამდე და ოპერაციიდან 9 თვის შემდეგ	68
გრაფ. 1	დისმენორეის ინტენსივობა ჯგუფების მიხედვით ქირურგიულ ჩარევამდე და ჩარევის 9 თვის შემდეგ	67

სურათები და დიაგრამები

N	დასახელება	გვერდები
სურ.1	ენდომეტრიოზის ფენოტიპები	10
სურ.2	ნორმალური ენდომეტრიუმი და ენდომეტრიოზი	16
სურ.3	სხვადასხვა ფაქტორების მონანილეობა ენდომეტრიოზის პათოგენეზში	17
სურ.4	rASRM-ის კლასიფიკაცია	19
სურ.5	განახლებული #Enzian-ის კლასიფიკაცია	20
სურ.6	ენდომეტრიოზის ფერტილობის ინდექსი (EFI)	21
სურ.7	ტკივილის ინტენსივობის შეფასების სკალა (NRS)	37
სურ.8	პერიტონეალური ადჰეზიის ინდექსი (PAI)	40
სურ.9	ეფოგრამა: საკვერცხის ენდომეტრიოზი და ღრმა ენდომეტროიდული ინფილტრატები	41
სურ.10	პერიტონეუმის დისექცია, შარდსანვეთის იდენტიფიცირება და გამოყოფა	53
სურ.11	ენდომეტროიდული ინფილტრატის გამონთავისუფლება და გამოყოფა დისექციის გზით	56
სურ.12	პარარექტული სივრცის დისექცია	56
სურ.13	ცალმხრივი საკვერცხის ენდომეტრიოზი (მარცხნივ). ორმხრივი საკვერცხის ენდომეტრიოზი (მარჯვნივ)	57
სურ. 14	საკვერცხის ენდომეტრიოზის კაფსულის ამოკვეთა	58
სურ. 15	საკვერცხეები კისტების ამოკვეთის და რეკონსტრუქციის შემდეგ	58
სურ. 16	ზედაპირული ენდომეტროიდული ჰეტეროტოპიები შარდის ბუშტის მფარავ პერიტონეალურ ფურცელზე.	59
სურ.17	ზედაპირული ენდომეტროიდული ჰეტეროტოპიების ელექტრო დესტრუქცია ბიპოლარული კოაგულაციით.	60
სურ.18	შეხორცებითი პროცესი მარცხენა დანამატის არეში	61
სურ.19	შეხორცებითი პროცესი მენჯის ღრუში. შეხორცების გამო სრულად არის ობლიტერირებული დუგლასის ფოსო	62
სურ.20	სინექიოლიზის ბასრი და ბლაგვი დისექციის გამოყენებით და ბიპოლარული კოაგულაციის დახმარებით.	63
სურ.21	სინექიოლიზის შედეგად განთავისუფლდა სწორი ნაწლავი, რომელიც ინტიმურად იყო მიხორცებული საშვილოსნოს უკანა კედელთან	63
დიაგრ.1	მენარხეს ასაკი ჯგუფების მიხედვით	48
დიაგრ.2	ორსულობის მაჩვენებლები ოპერაციული მკურნალობიდან 9 თვის შემდეგ	50

დიაგრ.3	ღრმა ენდომეტრიოზის და ენდომეტრიოზის სხვადასხვა ფენოტიპის პროცენტული განაწილება	53
დიაგრ.4	ენდომეტროიდული ინფილტრატების განლაგების პროცენტული განაწილება	54
დიაგრ.5	დისმენორეის არსებობა (%) მენარქედან პირველი 24 თვის ინტერვალში ორივე ჯგუფში	65
დიაგრ. 6	ჰორმონული პრეპარატები პაციენტების მიერ მათი გამოყენების სიხშირით	65
დიაგრ.7	დისმენორეის საშუალო ინტენსივობა ჯგუფების მიხედვით ოპერაციამდე და ოპერაციიდან 9 თვის შემდეგ	67
დიაგრ.8	დისმენორეის ინტენსივობა ჯგუფების მიხედვით ოპერაციული ჩარევიდან 9 თვის შემდეგ	69

აბრევიატურების ჩამონათვალი

IL-1 - ინტერლეიკინ 1	CGRP - კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდი
IL-2 - ინტერლეიკინ 2	NFG - ნერვის ზრდის ფაქტორი
IL-4 - ინტერლეიკინ 4	BDNF - თავის ტვინში წარმოებული ნეიროტროფიული ფაქტორის
IL-6 - ინტერლეიკინ 6	PR-A - პროგესტერონის რეცეპტორი A
IL-8 - ინტერლეიკინ 8	PR-B - პროგესტერონის რეცეპტორი B
IL-12 - ინტერლეიკინ 12	ER α - ესტროგენის რეცეპტორი ალფა
IL-13 - ინტერლეიკინ 13	ER β - ესტროგენის რეცეპტორი ბეტა
MCP-1 - მონოციტების ქემოატრაქტანტი ცილა-1	PTPRR - სასიგნალო მოლეკულა protein tyrosine phosphatase receptor type
PDGF - თრომბოციტული ზრდის ფაქტორი	AKAP13 - A-kinase anchor protein 13
RANTES, იგივე CCL-5 - ქემოკინების ლიგანდი 5	VAS - ვიზუალური ანალოგების სკალა
ICAM-1 - უჯრედშიდა ადჰეზიის მოლეკულა	NRS - რიცხობრივი შეფასების სკალა
TGF- β - მატრანსფორმირებელი ზრდის ფაქტორი β	GnRH - გონადოტროპინ-რელიზინგ ჰორმონი
VEGF - სისხლძარღვოვანი ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორი	BMI - სხეულის მასის ინდექსი
PDGF - თრომბოციტების ზრდის ფაქტორი	mFG - ფერიმან-გალვეის მოდიფიცირებული სკალა
IFN- γ - ინტერფერონ გამა	PAI - პერიტონეალური ადჰეზიის ინდექსი
COX-2 - ციკლოლოქსიგენაზა-2	
HSD17B2 - 17 β -ჰიდროქსისტეროიდ დეჰიდროგენაზა 2	
PGE2 - პროსტაგლანდინ E2	
TNF- α - სიმსივნის ნეკროზული ფაქტორი ალფა	

I. შესავალი

კვლევითი თემის აქტუალობა

ღრმა ენდომეტრიოზი წარმოადგენს ქრონიკულ, პროგრესირებად, მორეციდივე დაავადებას, რომელსაც ახასიათებს ტკივილი მენჯის არეში, რაც მნიშვნელოვნად აქვეითებს ცხოვრების ხარისხს და ასევე, ხშირ შემთხვევაში, განაპირობებს უნაყოფობას (Marinho et al., 2018; Tanbo et al., 2017; Bulletti et al., 2010). ღრმა ენდომეტრიოზი ხასიათდება ენდომეტროიდული ქსოვილის (კვანძების) 5მმ-ზე მეტი სიღრმის სუბპერიტონეალური ინვაზიით (D'Alterio et al., 2021, Coutinho et al., 2011). ღრმა ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში უნაყოფობის ზუსტი პრევალენტობის დადგენა რთულია, თუმცა ლიტერატურული მონაცემებით, მისი გავრცელების სიხშირე საერთო მაჩვენებელთან შედარებით უფრო მაღალია დაავადების III–IV სტადიის დროს (36% vs. 30%) (Meuleman et al., 2009). ღრმა ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტების 95%-ზე მეტს აღენიშნებათ ძლიერი ტკივილი მენჯის არეში (Koninckx et al., 2012).

ვინაიდან ენდომეტრიოზი წარმოადგენს მულტიფაქტორულ დაავადებას და ხასიათდება რეციდივების განვითარების მაღალი სიხშირით (Lee et al., 2016), მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობა არ არის საკმარისი ხანგრძლივი და სასურველი თერაპიული ეფექტის მისაღწევად (Becker et al., 2017). ლაპაროსკოპიული ქირურგია წარმოადგენს მკურნალობის უპირატეს მეთოდს ჰორმონული თერაპიის არაეფექტურობის დროს, ღრმა ენდომეტრიოზით გამოწვეული ტკივილის სინდრომის არსებობისას ან საკვერცხის ენდომეტრიოზის შემთხვევაში (Working group of ESGE, ESHRE, and WES, 2020; Duffy et al., 2014). რაც შეეხება ღრმა ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული უნაყოფობის მკურნალობას ლაპაროსკოპიული მეთოდით, დღემდე სადავოდ რჩება მხოლოდ ქირურგიული ჩარევის ეფექტურობის საკითხი მაღალი ხარისხის კვლევების სიმცირის გამო. ასევე, აქტუალობას ინარჩუნებს ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტების ქირურგიული ჩარევის შემდგომი მართვის საკითხი. (Laganà & La Rosa, 2020; Kalaitzopoulos et al., 2021; Daniilidis et al., 2022; Tanbo & Fedorcsak, 2017). არსებობს საშუალო ხარისხის მტკიცებულებები იმის შესახებ, რომ ორსულობის პროცენტული მაჩვენებელი იზრდება ოპერაციის შემდგომ ჰორმონული მკურნალობის

გამოყენებით. კერძოდ, 2020 წლის კოჰრენის სისტემურმა მიმოხილვამ აჩვენა, რომ იმ ჯგუფში, რომელშიც გამოყენებულ იქნა ქირურგიული ჩარევის შემდეგ ჰორმონული მკურნალობა, პაციენტებში ორსულობის მაჩვენებელი სარწმუნოდ აღემატებოდა შესაბამის მაჩვენებელს საკონტროლო ჯგუფში (35-48% vs, 34%, $p < 0.05$) (Chen et al., 2020). ამავე მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ ანალიზის პროცესში გამოყენებული ერთეული კვლევებიდან მხოლოდ ერთ კვლევაში იქნა დანიშნული პროგესტაგენი - მედროქსიპროგესტერონ აცეტატი, რაც არ იძლევა კვლევის შედეგების განზოგადების საშუალებას.

ქირურგიული მკურნალობის ეფექტურობა ღრმა ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული უნაყოფობის დროს ხშირ შემთხვევაში დამოკიდებულია ასევე სხვა თანმხლები დაავადებების არსებობაზე, როგორებიცაა: საშვილოსნოს ლეიომიომა, ადენომიოზი და შეხორცებები მცირე მენჯის ღრუში. ენდომეტრიოზის სრულყოფილ მართვას ართულებს ისიც, რომ ჩატარებული თერაპიული თუ ქირურგიული მკურნალობის მიუხედავად, საკმაოდ მაღალია რეციდივის განვითარების ალბათობა. (Becker et al., 2017). ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, ღრმა ენდომეტრიოზის ქირურგიულ მკურნალობასთან ერთად, მნიშვნელოვანია ცნობილი პათოფიზიოლოგიური და ეპიგენეტიკური ფაქტორების გათვალისწინება, რომლებიც მონაწილეობენ ენდომეტრიოზის პათოგენეზში.

არსებობს ლიტერატურული მონაცემები იმის შესახებ, რომ ეუტოპიური ენდომეტრიუმი შეიძლება იყოს არასრულფასოვანი ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში, რაც მოიცავს ანომალიებს ენდომეტრიუმის სტრუქტურაში, პროლიფერაციასა და გენების ექსპრესიაში (Liu et al., 2011). არასრულფასოვანი ენდომეტრიუმი თავის მხრივ შესაძლოა იყოს ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული უნაყოფობის მნიშვნელოვანი მიზეზი. ენდომეტრიოზის დროს, რომელიც განიხილება პროგესტერონის მიმართ რეზისტენტულ მდგომარეობად, ენდომეტრიუმში დარღვეულია პროგესტერონის სასიგნალო მოლეკულური მექანიზმები, რაც, შესაბამისად უარყოფითად აისახება ქალის შვილოსნობის ფუნქციაზე (Brosens et al., 2012; Zhang & Wang, 2023). ენდომეტრიოიდული ქსოვილის რეზისტენტობა პროგესტერონის მიმართ შეიძლება აიხსნას პროგესტერონის და ესტროგენის რეცეპტორების იზოფორმების თანათარღობის დარღვევით (Hayashi et al., 2012). ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტების ეუტოპიურ ენდომეტრიუმში ასევე მომატებულია

PTPRR-ისა (protein tyrosine phosphatase receptor type R) და AKAP13-ის (A-kinase anchor protein 13) რაოდენობა, რომლებიც მონაწილეობენ ენდომეტრიოზის პათოგენეზში.

დღესდღეობით არსებული ლიტერატურული მონაცემების თანახმად, პერსპექტიულად შეიძლება განიხილოს სელექტიური პროგესტაგენის - დიენოგესტის გამოყენება ენდომეტრიოზის ხანგრძლივ მართვაში. დიენოგესტის გამოყენებამ შესაძლოა მნიშვნელოვნად შეამციროს ტკივილის ინტენსივობა და დადებითი გავლენა მოახდინოს, როგორც სპონტანური ორსულობის მაჩვენებლის გაუმჯობესებაზე, ასევე ინ ვიტრო განაყოფიერების შედეგებზე (Barraet et al., 2020; Chen et al., 2020).

დიენოგესტის შესაძლო დადებითი ეფექტი შვილოსნობის ფუნქციის გაუმჯობესებაზე, ემყარება მის დადებით გავლენას ასევე ენდომეტრიუმზე. დიენოგესტმა შესაძლოა გააუმჯობესოს ენდომეტრიული ქსოვილის მგრძობელობა პროგესტერონის მიმართ პროგესტერონის და ესტროგენის რეცეპტორების იზოფორმების თანაფარდობის ცვლილებით (\uparrow PR-B/PR-A, \downarrow ER β /ER α) (Hayashi et al., 2012). დიენოგესტი ახდენს იმ გენების დაუნ-რეგულაციას, რომელთა ექსპრესია მომატებულია ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტების ეუტოპიურ ენდომეტრიუმში. შედეგად ხდება ენდომეტრიუმში PTPRR-ისა (protein tyrosine phosphatase receptor type R) და AKAP13-ის (A-kinase anchor protein 13) რაოდენობის შემცირება, რომელიც არ ახასიათებს სხვა გესტაგენებს.

ლიტერატურული მიმოხილვის შედეგების ანალიზი იძლევა იმის საშუალებას ვივარაუდოთ, რომ ღრმა ენდომეტრიოზის ქირურგიული და ჰორმონული კომბინირებული მკურნალობა შესაძლოა იყოს უფრო ეფექტური მხოლოდ ქირურგიულ მკურნალობასთან შედარებით. თუმცა, ხშირ შემთხვევაში არსებული კვლევების მონაცემები არის მცირერიცხოვანი და არაერთგვაროვანი, რაც სრულყოფილად არ იძლევა შედეგების განზოგადების საშუალებას. შესაბამისად, აქტუალურად შეიძლება ჩაითვალოს აღნიშნული კომბინირებული მკურნალობის ეფექტურობის შესწავლა ამ მიმართულებით კვლევის ჩატარებით.

კვლევის ჰიპოთეზა

პაციენტებში ღრმა ენდომეტრიოზით, რომლებსაც ლაპაროსკოპიული მკურნალობის შემდგომ ჩაუტარდათ მკურნალობა დიენოგესტით, აღენიშნებათ სარწმუნოდ უფრო მაღალი ორსულობის მაჩვენებელი იმ პაციენტებთან შედარებით, რომელთაც ჩაუტარდათ მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობა.

პაციენტებში ღრმა ენდომეტრიოზით, რომლებსაც ლაპაროსკოპიული მკურნალობის შემდეგ დაენიშნათ დიენოგესტი, ორსულობა დგება სარწმუნოდ უფრო ადრე ვადებში იმ პაციენტებთან შედარებით, რომელთაც ჩაუტარდათ მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობა.

პაციენტებში ღრმა ენდომეტრიოზით, რომლებსაც ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ დაენიშნათ დიენოგესტი, აღენიშნებათ დისმენორეის და მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილის ინტენსივობის სარწმუნოდ უფრო დაბალი მაჩვენებელი იმ პაციენტებთან შედარებით, რომელთაც ჩაუტარდათ მხოლოდ ქირურგიული ჩარევა.

კვლევის მიზანი

კომბინირებული ქირურგიული და ჰორმონული მკურნალობის ეფექტურობის დადგენა უნაყოფო პაციენტებში ღრმა ენდომეტრიოზით.

კვლევის ამოცანები

- ორსულობის მაჩვენებლების და დადგომის ვადების განსაზღვრა უნაყოფო პაციენტებში ღრმა ენდომეტრიოზით ლაპაროსკოპიული ჩარევიდან 9 თვის შემდეგ, რომლებსაც ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ დაენიშნათ ჰორმონული მკურნალობა დიენოგესტით, იმ ჯგუფთან შედარებით, რომელთაც ჩაუტარდათ მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობა;
- დისმენორეის და მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილის ინტენსივობის განსაზღვრა პაციენტებში ღრმა ენდომეტრიოზით ოპერაციამდე და ოპერაციიდან 9 თვის შემდეგ, რომლებსაც ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ დაენიშნათ ჰორმონული მკურნალობა დიენოგესტით იმ პაციენტებთან შედარებით, რომელთაც ჩაუტარდათ მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობა.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე

- პირველად ჩვენი კვლევით დადგინდა, რომ პაციენტებს ღრმა ენდომეტრიოზით, რომლებსაც ჩაუტარდათ პოსტოპერაციულად დიენოგესტით მკურნალობა, აღენიშნათ სარწმუნოდ უფრო მაღალი ორსულობის მაჩვენებელი იმ პაციენტებთან შედარებით, რომელთაც ჩაუტარდათ მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობა;
- პირველად ჩვენი კვლევით დადგინდა, რომ პაციენტებში ღრმა ენდომეტრიოზით რომლებსაც პოსტოპერაციულად უტარდებოდათ მკურნალობა დიენოგესტით, ორსულობა დადგა სარწმუნოდ უფრო ადრე ვადებში იმ პაციენტებთან შედარებით, რომელთაც ჩაუტარდათ მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობა;
- პირველად, დადგენილი იყო დისმენორეის და მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილის საშუალო ინტენსივობის სარწმუნოდ უფრო დაბალი მაჩვენებელი პაციენტებში ღრმა ენდომეტრიოზით, რომლებსაც პოსტოპერაციულად უტარდებოდათ მკურნალობა დიენოგესტით, იმ პაციენტებთან შედარებით, რომელთაც ჩაუტარდათ მხოლოდ ქირურგიული ჩარევა.

პრაქტიკული ღირებულება

- ჩვენი კვლევის მონაცემებზე დაყრდნობით, შესაძლებელია პერსპექტიულად განიხილოს კომბინირებული ქირურგიული და ჰორმონული მკურნალობის პრაქტიკაში დანერგვა ქალებში ღრმა ენდომეტრიოზით, როგორც ენდომეტრიოზის მართვის ეფექტური მეთოდი;
- პაციენტებში ღრმა ენდომეტრიოზით, რომელთაც სურთ ორსულობა, ლაპაროსკოპიული მკურნალობის შემდგომ დინოგესტის გამოყენებით შესაძლებელი იქნება ორსულობის გაუმჯობესებული შედეგების მიღება იმ ჯგუფის პაციენტებთან შედარებით, რომელთაც ჩაუტარდათ მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობა;
- პაციენტებში ღრმა ენდომეტრიოზით, რომელთაც არ სურთ ორსულობა, პოსტოპერაციული ჰორმონული მკურნალობის დადებითი ეფექტი აისახება მენჯის ტკივილის ეფექტური კუპირებით და რეციდივების განვითარების რისკის შემცირებით, რაც გავლენას მოახდენს მათი ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებაზე.

დასაცავად გამოტანილი დებულებები

1. პაციენტებში ღრმა ენდომეტრიოზით, რომლებსაც ლაპაროსკოპიული მკურნალობის შემდეგ დაენიშნათ დიენოგესტი, ორსულობა დგება სარწმუნოდ უფრო ხშირად და უფრო ადრე ვადებში, იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებსაც ჩაუტარდათ მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობა;
2. პაციენტებში ღრმა ენდომეტრიოზით, რომელთაც ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ დაენიშნათ დიენოგესტი აღენიშნებათ დისმენორეის და მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილის ინტენსივობის სარწმუნოდ გამოხატული შემცირება, იმ პაციენტებთან შედარებით, რომელთაც ჩაუტარდათ მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობა;
3. ღრმა ენდომეტრიოზის კომბინირებული ქირურგიული და ჰორმონული თერაპია წარმოადგენს უფრო ეფექტურ მეთოდს ვიდრე მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობა.

II. ლიტერატურის მიმოხილვა

ეპიდემიოლოგია

ენდომეტრიოზი წარმოადგენს ქრონიკულად მიმდინარე პროგრესირებად, ჰეტეროგენულ დაავადებას, რომელსაც ახასიათებს ტკივილი მენჯის არეში, რაც მნიშვნელოვნად აქვეითებს ცხოვრების ხარისხს და ასევე, ხშირ შემთხვევაში, განაპირობებს უნაყოფობას (Marinho et al., 2018; Bulletti et al., 2010). ენდომეტრიოზის დროს ხდება ენდომეტრიუმის მსგავსი ექტოპიური უჯრედების გავრცელება და იმპლანტაცია ენდომეტრიუმის გარეთ, მიომეტრიუმში და უმთავრესად მენჯის ღრუში (Clement & Young, 2014). ტკივილი, რომელიც წარმოადგენს ენდომეტრიოზის მთავარ სიმპტომს, გამოიხატება ძირითადად დისმენორეით, არამენსტრუალური ტკივილით მენჯის არეში, დისპარეუნით, ღიზურით, დისქეზიით ან, იშვიათ შემთხვევებში, ჰემატოქეზიით, რაც მნიშვნელოვნად აქვეითებს ცხოვრების ხარისხს (Cohen Ben-Meir et al., 2022; González-Pezzat et al., 2011; Zondervan et al., 2018). ექსტრაგენიტალური ენდომეტროიდული ჰეტეროტოპიები შეიძლება ასევე შეგვხვდეს ისეთ ანატომიურ სტრუქტურებში როგორცაა: მუცლის წინა კედელი, ჭიპი, საზარდულის არხი, თირკმელები, გულმკერდის ღრუ, კანი, თვალი, თავის ტვინი და ა.შ. (Hirata et al., 2020; Rahman et al. 2023).

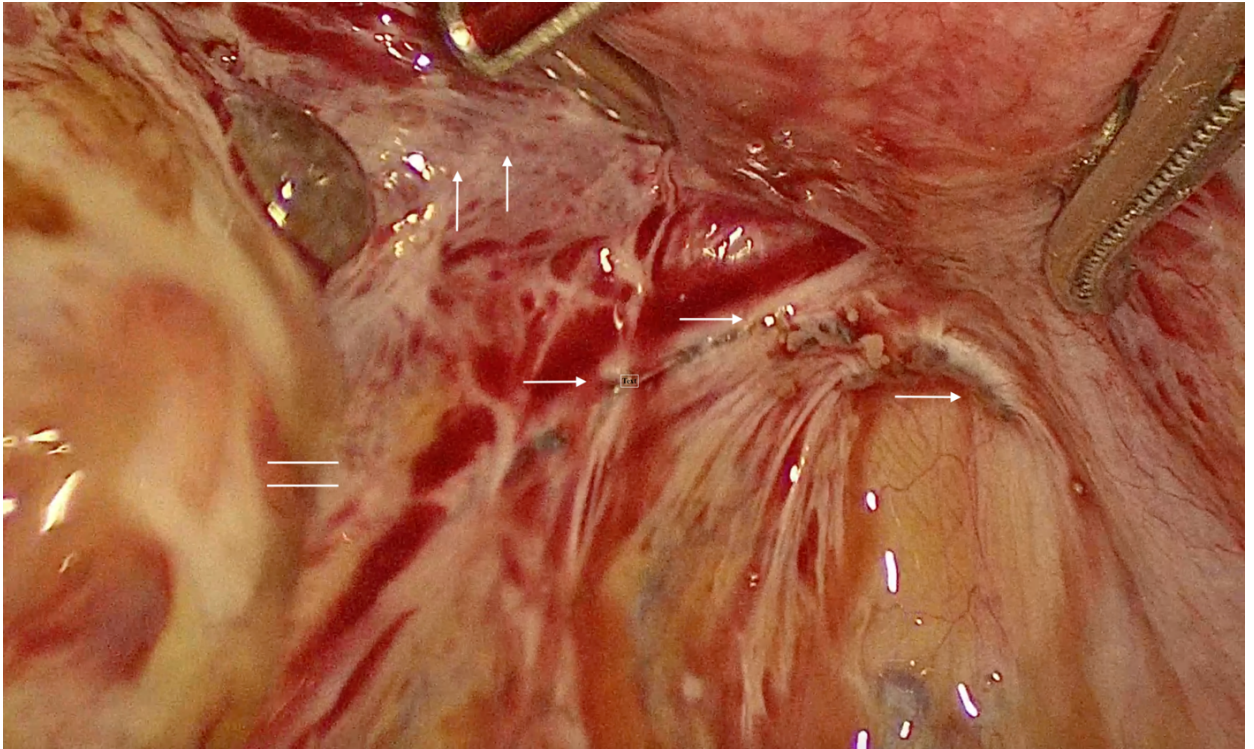
მიუხედავად იმისა, რომ ენდომეტრიოზი მიეკუთვნება ფართოდ გავრცელებულ გინეკოლოგიურ დაავადებათა რიცხვს, არსებული ეპიდემიოლოგიური მონაცემებით, საკმაოდ რთულია მისი ზუსტი პრევალენტობის დადგენა (Shafir et al., 2018). ეს შეიძლება აიხსნას იმით, რომ ენდომეტრიოზის ზუსტი დიაგნოსტიკისთვის აუცილებელია ენდოსკოპიური ვიზუალიზაცია და ჰისტომორფოლოგიური დადასტურება, რის გამოც არსებული მონაცემები ძირითადად მოიცავს მხოლოდ იმ ქალებს, რომლებმაც მიმართეს შესაბამის სამედიცინო დაწესებულებას ტკივილის სინდრომის და/ან უნაყოფობის მკურნალობის მიზნით (Koninckx et al., 2021; Hickey et al., 2014).

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციისა და სხვა არსებული კვლევების მონაცემებით, რეპროდუქციული ასაკის ქალებში ენდომეტრიოზის გავრცელების სიხშირე დაახლოებით 10%-ია, რაც გლობალურად შეადგენს დაახლოებით 176

მილიონ ქალს (Zondervan et al., 2018; Adamson et al., 2010; Soliman et al., 2018). ზოგიერთი ქვეყნის მონაცემებით, ენდომეტრიოზი მეორე ადგილზეა კეთილთვისებიან გინეკოლოგიურ დაავადებებს შორის. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ მისი გავრცელება განსხვავდება სხვადასხვა პოპულაციაში, რაც შეიძლება აიხსნას გამოკვლეული ჯგუფების ვარიაბელობით და დიაგნოზის დადგენის განსხვავებული კრიტერიუმებით (Shafir et al., 2018; Muhaidat et al., 2021; Alkatout et al., 2018).

სხვადასხვა კვლევის მონაცემებზე დაყრდნობით, უნაყოფო ქალების დაახლოებით 20-50%-ს აღენიშნება ენდომეტრიოზი, თუმცა, ქალებში რომლებსაც აღენიშნებათ ქრონიკული ტკივილით მენჯის არეში, მისმა პროცენტულმა მაჩვენებელმა შესაძლოა მიაღწიოს 71-87%-ს. (Bulletti et al., 2010; Practice bulletin no. 114, 2010). აღსანიშნავია ასევე ის, რომ მოზარდებში, რომლებსაც აღენიშნებოდათ გენიტალური ტრაქტის ანომალიები, ენდომეტრიოზი გვხვდება შემთხვევათა 40%-ში (Brosens et al., 2013). ტკივილი მენჯის არეში, წარმოადგენს ენდომეტრიოზის მთავარ, მაგრამ არა უნივერსალურ სიმპტომს. პაციენტების 20-25%-მდე შეიძლება იყოს სრულიად ასიმპტომატური, რაც ართულებს დაავადების დროულ დიაგნოსტიკას (Bulletti et al., 2010).

სიმპტომების სიმძიმით გამოირჩევა ღრმა ენდომეტრიოზი, რომელიც წარმოადგენს დაავადების შორსნასულ ფორმას (იხ. სურ. 1). ენდომეტრიოზის სხვა ფორმებთან შედარებით, რომელთაც მიეკუთვნება ზედაპირული პერიტონეალური ენდომეტრიოზი და საკვერცხის ენდომეტრიოზი, ღრმა ენდომეტრიოზი წარმოადგენს დაავადების ყველაზე აგრესიულ და მძიმე კლინიკური მიმდინარეობის მქონე ფენოტიპს. (International working group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES, 2021; Vercellini et al., 2014; Nisolle & Donnez, 1997). ღრმა ენდომეტრიოზი, საკვერცხის ენდომეტრიოზისთან, ერთად მიეკუთვნება ენდომეტრიოზის მძიმე, პროგრესირებად ფორმას, რაც ამერიკის რეპროდუქციული მედიცინის საზოგადოების განახლებული კლასიფიკაციით შეესაბამება დაავადების III-IV სტადიას (Lee et al., 2021). თანმხლები საკვერცხის ენდომეტრიოზი წარმოადგენს ენდომეტრიოზის მძიმე ფორმის პროგნოზულ მარკერს (Hoyle & Puckett, 2023; Hwu et al., 2011). Chapron-ის და თანაავტორების მიერ ჩატარებული კვლევით (2009), ღრმა ენდომეტრიოზული კერების საშუალო რაოდენობა იყო სტატისტიკურად სარწმუნოდ უფრო მაღალი იმ პაციენტებში, რომლებსაც ჰქონდათ თანმხლები ენდომეტრიოზი.



სურ. 1 ენდომეტრიოზის ფენოტიპები: ზედაპირული ენდომეტროიდული ჰეტეროტოპიები (ვერტიკალური ისრები), ღრმა ენდომეტროიდული ინფილტრატები (ჰორიზონტალური ისრები), მარცხენა საკვერცხის ენდომეტრიოზი (ჰორიზონტალური ხაზები).

ზუსტი სტატისტიკური მონაცემები, რომლებიც ასახავს ღრმა ენდომეტრიოზის ბუნებრივ გავრცელების არ არის ცნობილი, თუმცა, არსებული კვლევებით, დაავადების ხვედრითი წილი ენდომეტრიოზის მქონე ქალებში შეადგენს 18.5%-20%-ს. შემთხვევათა 39.1%-ში, ღრმა ენდომეტრიოზი ასოცირებდა საკვერცხის ენდომეტრიოზთან. მისი გავრცელება ქალების ზოგად პოპულაციაში შეადგენს დაახლოებით 1%-ს. (Bazot et al., 2009; Nisolle & Donnez, 1997; Dunselman et al., 2014; Koninckx et al., 2012).

ღრმა ენდომეტრიოზი სტრუქტურულად ცვლის მცირე მენჯის ორგანოების ანატომიას, რაც განპირობებულია შეხორცებითი პროცესის განვითარებით და მნიშვნელოვნად აქვეითებს ქალის რეპროდუქციულ ფუნქციას. (Koninckx et al., 2012; Foti et al., 2018). ღრმა ენდომეტროიდული ინფილტრატები/კვანძები ყველაზე ხშირად ვითარდება შემდეგ ანატომიურ სტრუქტურებში: გავა-საშვილოსნოს იოგები, რექტო-ვაგინალური ფასცია (ძვიდე), დუგლასის ფოსო, შარდსანვეთი, სწორი ნაწლავი, შარდის ბუბტი, შარდისბუბტ-საშვილოსნოს ნაოჭი, საშოს წინა და უკანა თაღები. ერთ-ერთი კვლევით, რომელშიც მონაწილეობას იღებდა 177 პაციენტი, შემთხვევათა 67.1%-ში ენდომეტროიდული კვანძები ინახა გავა-საშვილოსნოს იოგებზე, მათ შორის 44.6%

ბილატერალური განლაგებით, ხოლო 12.7%-ში რექტო-ვაგინალურ ფასციაში. აღსანიშნავია, რომ პაციენტების 44.6%-ში სრულად იყო ობლიტერირებული დუგლასის ფოსო (Dai et al., 2012). სხვა კვლევის მონაცემებით, ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტების 8-12%-ში ღრმა ენდომეტროიდული კვანძები გვხვდება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში (Abraão et al., 2015). სიმპტომურ პაციენტებში, კონსერვატიული მკურნალობის არაეფექტურობის დროს, საჭიროების შემთხვევაში, გარდაუვალი ხდება ლაპაროსკოპიული ქირურგიული ჩარევა, რომლის მასშტაბიც ხშირად მოიცავს არა მარტო უშუალოდ ენდომეტროიდული ინფილტრატების ამოკვეთას და სინექიოლიზის, არამედ მსხვილი ნაწლავისა და შარდის ბუშტის რეზექციას. ოპერაციის შემდგომი გართულებების თავიდან არიდების მიზნით, მნიშვნელოვანია ქირურგიული ჩარევის დაგეგმვა მულტიდისციპლინური გუნდის მონაწილეობით, რომელიც წარმოდგენილია როგორც გინეკოლოგი, ასევე ზოგადი ქირურგი და უროლოგი (Ávila et al., 2014).

ენდომეტროიდული დაზიანებების მდებარეობის მიხედვით განსხვავებულად შეიძლება გამოვლინდეს ღრმა ენდომეტრიოზით გამოწვეული სიმპტომები (იხ. ცხრ. 1. Fauconnier et al., 2002). ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული ტკივილის ხასიათის მიხედვით შესაძლებელია ვიმსჯელოთ დაზიანების ანატომიურ მდებარეობაზე, რაც მნიშვნელოვანია პაციენტის პრეოპერაციული შეფასებისთვის. ტკივილის ლოკალიზაციის განსაზღვრა წინასწარ იძლევა იმის საშუალებას, რომ ოპერაციამდე განვსაზღვროთ ჩართულია თუ არა პროცესში ისეთი მნიშვნელოვანი ვისცერალური ორგანოები, როგორცაა შარდის ბუშტი და სწორი ნაწლავი. მიუხედავად იმისა, რომ დაზუსტებით რთულია იმის თქმა თუ რით არის განაპირობებს ტკივილი ღრმა ენდომეტრიოზის დროს, ტკივილის გამომწვევი სამი სავარაუდო მექანიზმია ცნობილი. მათ მიეკუთვნებათ ანთებითი, ნოციცეფციური და ნეიროპათიური მექანიზმები, რომლებიც თამაშობენ განსხვავებულ როლს ტკივილის სინდრომის განვითარებაში (Howard et al., 2009).

ცხრ. 1. ღრმა ენდომეტრიოზით გამოწვეული სიმპტომები დაზიანებების მდებარეობის მიხედვით.

დაზიანების მდებარეობა	სიმპტომები
გავა-საშვილოსნოს იოგები, კარდინალური იოგები, დუგლასის ფოსო, საშოს უკანა თალი	დისპარეუნია, დისმენორეა, ქრონიკული ტკივილი მენჯის არეში, მგრძობიარე მენჯის არე
შარდის ბუშტი, შარდისბუშტ-საშვილოსნოს ნაოჭი	შარდვის გახშირება, დიზურია, იმპერატიული მოშარდვის სურვილი
შარდსანვეთი	ასიმპტომატური, თირკმლის ჭვალი, ჰემატურია
ნაწლავები და რექტო-ვაგინალური ფასცია	გაძნელებული და მტკივნეული დეფეკაცია, ფაღარათი, ყაბზობა, ნაწლავური კოლიკა, მუცლის შებერილობა

დაავადების ეტიოპათოგენეზი

ენდომეტრიოზის წარმოშობის და განვითარების უამრავი თეორია არსებობს, თუმცა ვერცერთი მათგანი ვერ ხსნის სრულად ენდომეტრიოზის მრავალმხრივ კლინიკურ მანიფესტაციას დაავადების კომპლექსური ბუნებიდან გამომდინარე. ერთ-ერთი ყველაზე პოპულარული, ძველი და შედარებით მეცნიერულად დასაბუთებულია სამპსონის მიერ წარმოდგენილი რეტროგრადული მენსტრუაციის თეორია (Sampson, 1927). ამ თეორიის ძირითადი პრინციპია მენსტრუაციის ღროს ენდომეტრიუმის უჯრედების ე.წ. ტრანსპლანტაცია-იმპლანტაცია ფალოპის მილების გავლით პერიტონეუმის ღრუში. აღნიშნული ფენომენის აღწერა პირველად მოხდა 1920-ან წლებში ქირურგების დაკვირვებით, როდესაც ხდებოდა დესქამირებული პრემენსტრუაციული ენდომეტრიუმის ჩაღვრა მუცლის ღრუში. ამ ღროს ადგილი აქვს ენდომეტრიუმის უჯრედების მიმაგრებას პერიტონეალურ ფურცელზე და შესაბამისი ჰორმონული გავლენის შედეგად ხდება მათი იმპლანტირება და პროლიფერაცია შემდგომი ნეოვასკულარიზაციით და ანთებითი პროცესის განვითარებით (Gargett & Masuda, 2010). ამ მოსაზრებას ამყარებს ისიც, რომ ენდომეტრიოზი ხშირად გვხვდება ფალოპის მილის მუცლისკენა ხერხელის სიახლოვეს და დუგლასის ფოსოში. ამავე თეორიის სასარგებლოდ მეტყველებს ასევე ის ფაქტი, რომ ენდომეტრიოზის გავრცელების სიხშირე გაცილებით უფრო მაღალია მიუღერის ანომალიებისა და გენიტალური ტრაქტის ობსტრუქციების ღროს, რაც ზრდის რეტროგრადული

მენსტრუაციის ალბათობას (Olive & Henderson, 1987). ერთი შეხედვით, ამ ლოგიკურ და მეცნიერულად დასაბუთებულ თეორიას ეჭვქვეშ აყენებს ის, რომ რეტროგრადული მენსტრუაცია ხდება მენსტრუაციის მქონე ქალების დაახლ. 76-90%-ში, რაც ბევრად უფრო მაღალია ენდომეტრიოზის გავრცელების ზოგად მაჩვენებელზე (Rowlands et al., 2021). აღნიშნული მონაცემი მიუთითებს ასევე დამატებითი ფაქტორების გავლენაზე, რომლებიც მონაწილეობენ ენდომეტრიოზის განვითარებაში.

იმპლანტაციური თეორიისგან განსხვავებით, ასევე გავრცელებულია მაიერის თეორია, რომლის თანახმადაც ენდომეტრიოზის განვითარების საფუძველს წარმოადგენს ცელომური ეპითელიუმის მეტაპლაზია (Mayer, 1924). როგორც ცნობილია, ნაყოფის განვითარების დროს მიულერის სადინარები წარმოიქმნება ცელომური ეპითელიუმისგან, რომელსაც აქვს მულტიპოტენტური დიფერენცირების მაღალი უნარი. სპეციალიზებული უჯრედები, რომლებიც გვხვდება პარიესულ და ვისცერულ მეზოთელიუმში, ჰორმონული და იმუნური ფაქტორების ზეგავლენით ტრანსფორმირდებიან ენდომეტრიუმის მსგავს ქსოვილად (Burney & Giudice, 2012). ამის მაგალითია თუნდაც ორსულობის დროს განვითარებული დეცილუალური რეაქცია პერიტონეუმის ცალკეულ უბნებში. ასევე, ამ თეორიას ამყარებს ისიც, რომ ენდომეტრიოზი გვხვდება პრეპუბერტულ პერიოდში მყოფ გოგონებში ან საშვილოსნოს თანდაყოლილი არარსებობის დროს (Burney & Giudice, 2012). საფუძვლიანი არგუმენტების მიუხედავად, ცელომური მეტაპლაზიის თეორია სრულად ვერ ხსნის ენდომეტრიოზის წარმოშობას. თუ მსჯელობის დროს გავითვალისწინებთ იმას, რომ პლევრის და პერიტონეუმის მეზოთელიუმი მსგავსი ემბრიონული გენეზისაა, აღნიშნული თეორიის თანახმად, ენდომეტრიოზი ასევე შედარებით მაღალი სიხშირით უნდა გვხვდებოდეს პლევრაში. ასევე, ამ თეორიით ძნელია იმის ახსნა თუ რატომ ხდება ენდომეტრიოზის განვითარება მისთვის ისეთ უჩვეულო ანატომიურ სტრუქტურებში როგორცაა მაგ. თვალი, თავის ტვინი, ფილტვი, შარდის ბუბტი და ა.შ.

ენდომეტროიდული ჰეტეროტოპიების ატიპიური მდებარეობა შესაძლოა აიხსნას სიცოცხლისუნარიანი ენდომეტრიუმის უჯრედების ლიმფოგენური ან ჰემატოგენური დისემინაციით (Halban, 1925). აღსანიშნავია, რომ ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტების 30%-ში ენდომეტროიდული კერები გვხვდება ლიმფურ კვანძებში. ის ფაქტი, რომ ენდომეტროიდული დაზიანებები უმეტესწილად გვხვდება პარიესულ პერიტონეუმში და

საკვერცხეების ზედაპირზე მიანიშნებს ამ თეორიის ნაკლოვანებაზე (D'Hooghe, et al., 1996).

დაავადების პოლიეტიოლოგიური ბუნებიდან გამომდინარე, ზემოაღნიშნული 3 ფართოდ გავრცელებული თეორიის გარდა, გასათვალისწინებელია ენდომეტრიოზის წარმოშობის სხვა ეტიოპათოგენური ფაქტორები და მექანიზმები. მათ მიეკუთვნება: ჰორმონული ინდუქცია, ოქსიდაციური სტრესი, ანთებითი პროცესი, აპოპტოზის დარღვევა, იატროგენული დისემინაცია, გენეტიკურ და ეპიგენეტიკური ფაქტორები, ღეროვანი უჯრედების თანამონაწილეობა და სხვ. (Sourial et al., 2014; Neamtu et al., 2022).

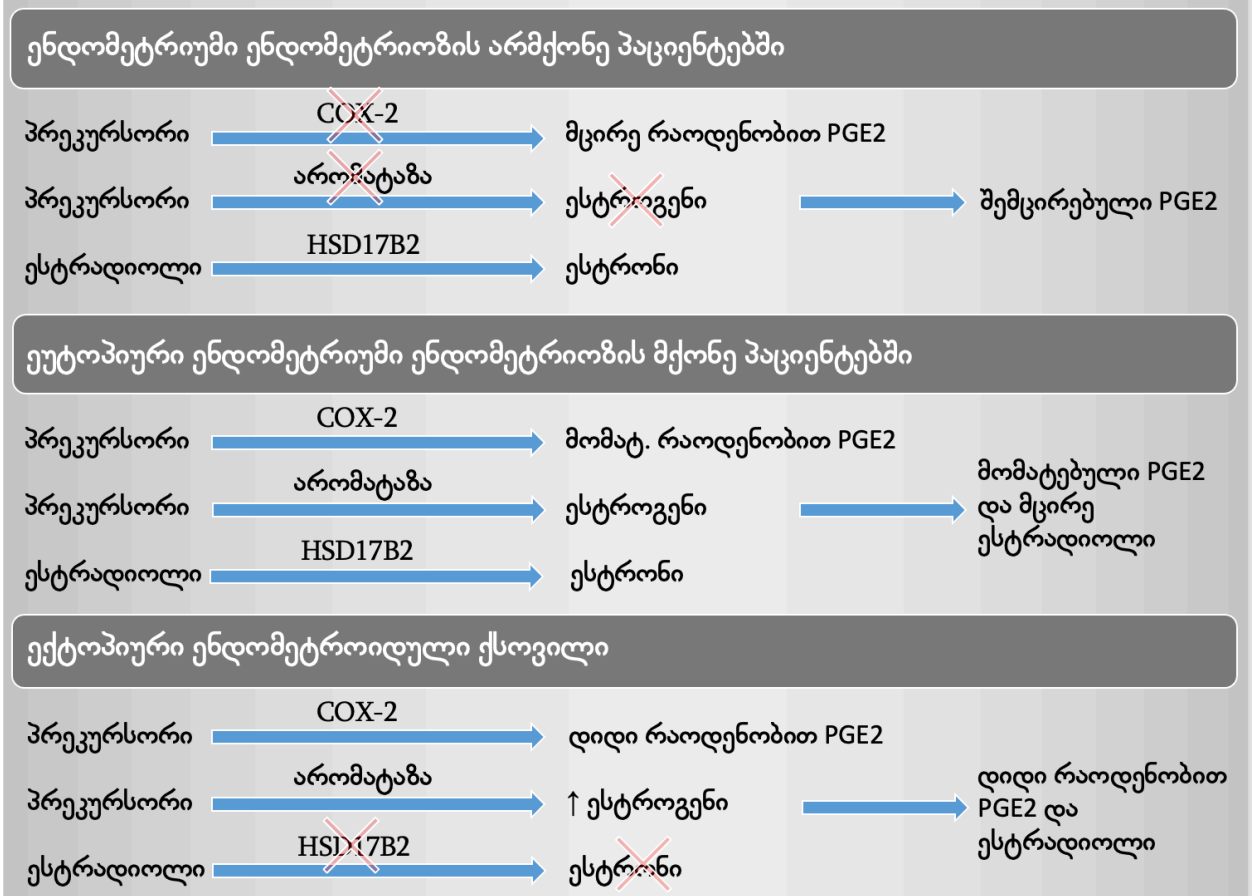
იმისათვის რომ მოხდეს ენდომეტრიუმის უჯრედების იმპლანტირება პერიტონეუმის ღრუში, მათ თავი უნდა დააღწიონ აპოპტოზის პროცესს, რათა მოხდეს უჯრედების ადჰეზია და შემდგომი ინვაზია პერიტონეუმში (Gebel et al., 1998). ამ დროს მატულობს ადჰეზიური მოლეკულებისა და მათი რეცეპტორების ექსპრესია, რაც უკავშირდება ანთებითი და იმუნური უჯრედების აქტივაციას (Flores et al. 2007). კვლევების თანახმად, ენდომეტრიოზის დროს დარღვეულია იმუნური სისტემის უჯრედებით გაშუალებული და ჰუმორული იმუნიტეტი, როგორც პერიტონეუმის სისხლში, ასევე პერიტონეალურ სითხეში. ენდომეტრიუმის პათოგენეზში მონაწილეობს დიდი ზომის მაკროფაგები, რომელთა მომატებული აქტივობის შედეგად გამოიყოფა სხვადასხვა ციტოკინები და ზრდის ფაქტორები (იხ. ცხრ. 2), რომლებიც ხელს უწყობენ ენდომეტრიოზის განვითარებას (Halme et al., 1984). ენდომეტრიოზის დროს დაქვეითებულია მაკროფაგებისა და ბუნებრივი ქილერების (NK) ციტოტოქსიურობა ენდომეტრიუმის და ჰემოპოეზური უჯრედების მიმართ. ინტერლეიკინ-13 თამაშობს მნიშვნელოვან როლს იმ ციტოკინების სინთეზის ინჰიბირებაში, რომლებიც მონაწილეობენ ანთებით პროცესში. კერძოდ, იგი ამცირებს პერიტონეალური სითხეში არსებული აქტივირებულ მაკროფაგებისა და მონოციტების რაოდენობას რაც, თავის მხრივ, ამცირებს აღნიშნული უჯრედების მიერ ინდუცირებული ესტრადიოლის სინთეზს. ვინაიდან ანთებით პროცესში მონაწილე უჯრედების აქტივობა მომატებულია ენდომეტრიოზის დროს, მნიშვნელოვანია დაავადების პათოგენეზში მისი ფაქტორის გათვალისწინება. ინტერლეიკინ-13 და ინტერლეიკინ-4, ინტერფერონ გამასგან განსხვავებით ახდენენ ციკლოლოქსიგენაზა-2-ის დაუნრეგულაციას (McLaren & Dealtry, 1997; Endo et al., 1996).

ცხრ. 2. ციტოკინები და ზრდის ფაქტორები პერიტონეალურ სითხეში. (McLaren et al., 1997).

კონცენტრაცია იზრდება ენდომეტრიოზის დროს	კონცენტრაცია უცვლელია ენდომეტრიოზის დროს	კონცენტრაცია მცირდება ენდომეტრიოზის დროს
<ul style="list-style-type: none"> • კომპლემენტი • ეოტაქსინი • გლიკოდელინი • IL-1 • IL-6 • IL-8 • MCP-1 • PDGF • RANTES • ICAM-1 • TGF-1 • VEGF 	<ul style="list-style-type: none"> • EGF • Basic EGF • IFN-γ • IL-2 • IL-4 • IL-12 	<ul style="list-style-type: none"> • IL-13

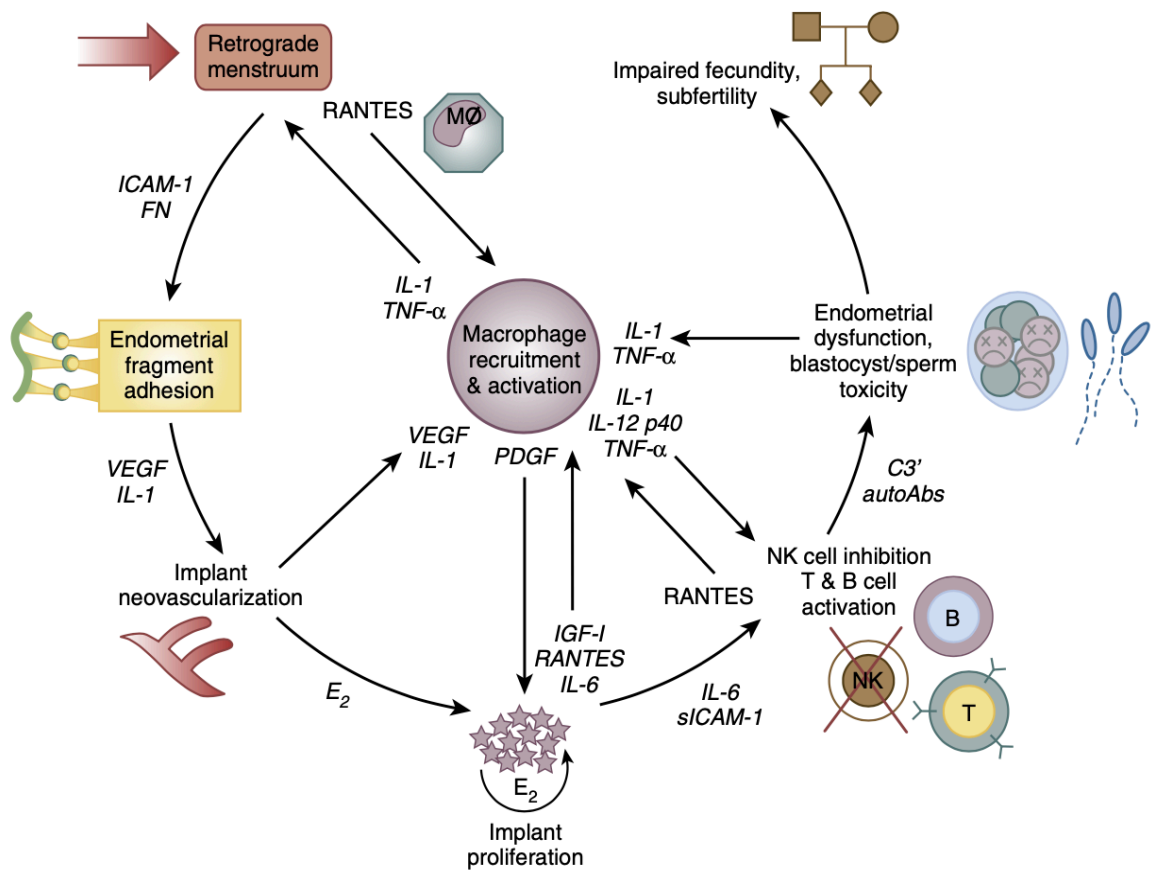
მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ ენდომეტრიოზის დროს მომატებულია ესტროგენის ადგილობრივი სინთეზი, ციკლოლოქსიგენაზა-2-ის (COX-2) აქტივობა, არომატაზას ექსპრესია და დარღვეულია 17 β -ჰიდროქსისტეროიდ დეჰიდროგენაზა 2-ის აქტივობა (HSD17B2) (Bulun, 2009). ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტების ეუტოპიური ენდომეტრიუმისგან და ექტოპიური ენდომეტროიდული ჰეტეროტოპიებისგან განსხვავებით, ნორმალურ ენდომეტრიუმის ქსოვილში ფერმენტ ციკლოლოქსიგენაზა-2-ის (COX-2) და, შესაბამისად, პროსტაგლანდინ E2-ის (PGE2) სინთეზი არის შემცირებული. ამ დროს არ ხდება ესტროგენის წარმოქმნა არომატაზას არარსებობის გამო (იხ. სურ. 2). ასევე, სეკრეტორულ ფაზაში ფერმენტი 17 β -ჰიდროქსისტეროიდ დეჰიდროგენაზა 2 აკატალიზებს ესტრადიოლის გარდაქმნას ბიოლოგიურად ნაკლებად აქტიურ ესტროგენად - ესტრონად. რაც შეეხება ენდომეტრიოზის მქონე ქალების ეუტოპიურ ენდომეტრიუმს, აქ შედარებით მომატებულია ციკლოლოქსიგენაზა-2-ის აქტივობა. ექტოპიურ ენდომეტროიდულ ქსოვილში მიმდინარეობს COX-2-ის წარმოქმნა, რაც, შესაბამისად, განაპირობებს პროსტაგლანდინ E2-ის რაოდენობის მატებას და იწვევს დისმენორეას და ქრონიკულ ტკივილს მენჯის არეში. ამ დროს, ასევე მომატებულია არომატაზას დონე და

სურ. 2. ნორმალური ენდომეტრიუმი და ენდომეტრიოზი. (Bulun, 2009)



შემცირებულია HSD17B2-ის აქტივობა, რაც იწვევს ენდომეტრიოზულ ქსოვილში ესტრადიოლის მატებას. ესტრადიოლი, თავის მხრივ, როგორც ესტროგენის ბიოლოგიურად აქტიური ფორმა, აძლიერებს ენდომეტრიოზის განვითარებაში მონაწილე პათოლოგიურ პროცესებს (Dyson & Bulun, 2012). კვლევების თანახმად, ენდომეტრიოზის დროს, ასევე მომატებულია B და T ლიმფოციტების რაოდენობა და იმუნოგლობულინების სანინაალმდეგო აუტოანტისხეულები სისხლის პლაზმაში (IgG, IgA და IgM). ენდომეტრიოზის ეტიოპათოგენებში მონაწილე სხვადასხვა ფაქტორების, ქემოკინების, ციტოკინების, ზრდის ფაქტორებისა და უჯრედების ურთიერთკავშირი და მიმართებები სქემატურად წამოღვენილია მე-3 სურათზე.

სურ 3. სხვადასხვა ფაქტორებს მონაწილეობა ენდომეტრიოზის პათოგენეზში. (Gershenson et al., 2022)



ენდომეტრიოზის კლასიფიკაცია

მიუხედავად იმისა, რომ დღემდე პოსტულატურად რჩება ენდომეტრიოზის არსებული კლასიფიკაციები, მსოფლიო ენდომეტრიოზის საზოგადოება მოუწოდებს კლინიცისტებს გამოიყენონ არსებული სისტემები გაუმჯობესებული კლასიფიკაციის შექმნამდე. აღნიშნულ კლასიფიკაციებს მიეკუთვნება: ამერიკის რეპროდუქციული მედიცინის საზოგადოების განახლებული კლასიფიკაცია (rASRM), განახლებული ენზიანის კლასიფიკაცია (ENZIAN) და ენდომეტრიოზის ფერტილობის ინდექსი (EFI) (Johnson et al., 2017). მათი გამოყენებით ზუსტად ვერ ხერხდება დაავადების სტადიის მისადაგება შესაბამისი ქირურგიული მკურნალობის სტრატეგიასთან და მის შემდგომ გამოსავალთან. თითოეულ მათგანს აქვს გამოყენების უპირატესობები, თუმცა სრულად ვერ უზრუნველყოფენ დაავადების კომპლექსური ფენოტიპური გამოვლინებების აღწერას. ცნობილია, რომ დაავადების სტადია და გავრცელების ხარისხი ყოველთვის

არ კორელირებს დაავადების სიმპტომებთან, რეციდივის რისკთან, მკურნალობის ეფექტურობასთან და შვილოსნობასთან, რაც ვერ უზრუნველყოფს მონოდებულები კლასიფიკაციების ეფექტურ გამოყენებას ენდომეტრიოზის მართვაში (Lee et al., 2021; Adamson et al., 2011).





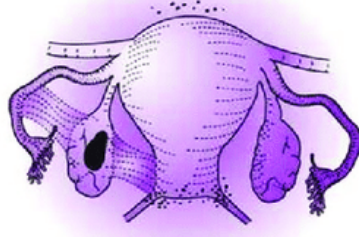

ამერიკის რეპროდუქციული მედიცინის საზოგადოების განახლებული კლასიფიკაცია (იხ. სურ. 4) დღესდღეობით ყველაზე აღიარებული სისტემაა, რომელიც ძირითადად გამოიყენება ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული უშვილობის დროს (Revised American Society for Reproductive Medicine, 1997). იგი ემყარება ოპერაციის მსვლელობის დროს გამოვლენილი პათოლოგიური ცვლილებების აღწერას, რომელიც მოიცავს პერიტონეალურ ენდომეტრიოზს, საკვერცხის ენდომეტრიოზს, დუგლასის ფოსოს ობლიტერაციას და შხორცებების არსებობას დანამატების არეში. თითოეულ დაზიანებას ენიჭება შესაბამისი ქულა, რომელიც ჯამდება კუმულაციური მაჩვენებლის სახით და იყოფა 4 სტადიად:

- სტადია I: მინიმალური ენდომეტრიოზი (1-5 ქულა)
- სტადია II: მსუბუქი ენდომეტრიოზი (6-15)
- სტადია III: ზომიერი ენდომეტრიოზი (16-40)
- სტადია IV: მძიმე ენდომეტრიოზი (40> ქულა)

rASRM კლასიფიკაციის სისტემის პრაქტიკულობის მიუხედავად, იგი უგულებელყოფს ღრმა ენდომეტრიოზის გავრცელებას ისეთ ანატომიურ სტრუქტურებში, რომლებიც განლაგებულნი არიან რეტროპერიტონეალურ და სუბპერიტონეალურ სივრცეებში.

სწორედ აღნიშნული არასრულყოფილი სისტემის გაუმჯობესების მიზნით შემუშავდა განახლებული ენზიანის კლასიფიკაცია (ENZIAN) (Lee et al., 2021). მისი გამოყენების მთავარ უპირატესობას წარმოადგენს ის, რომ იგი შედარებით უფრო სრულყოფილი სისტემაა ღრმა ენდომეტრიოზის სტადიურობის განსაზღვრისთვის (იხ. სურ. 5). თუ განახლებამდე არსებული კლასიფიკაცია ვერ იძლეოდა ენდომეტრიოზის სხვადასხვა ფორმებისა და მეორადი სინეჩიების შეფასების საშუალებას, ახალი სისტემა სრულად იძლევა ამის შესაძლებლობას. მისი გამოყენება ეფუძნება ანატომიურ პრინციპებს და შესაბამისად იძლევა ენდომეტრიოზული დაზიანებების სრული ტოპოგრაფიის განსაზღვრის შესაძლებლობას. დაზიანებების შეფასება ხდება, როგორც პრეოპერაციულად, დიაგნოსტიკური კვლევის საშუალებების გამოყენებით

სურ 4. rASRM-ის კლასიფიკაცია. (Fertil Steril, 1997)

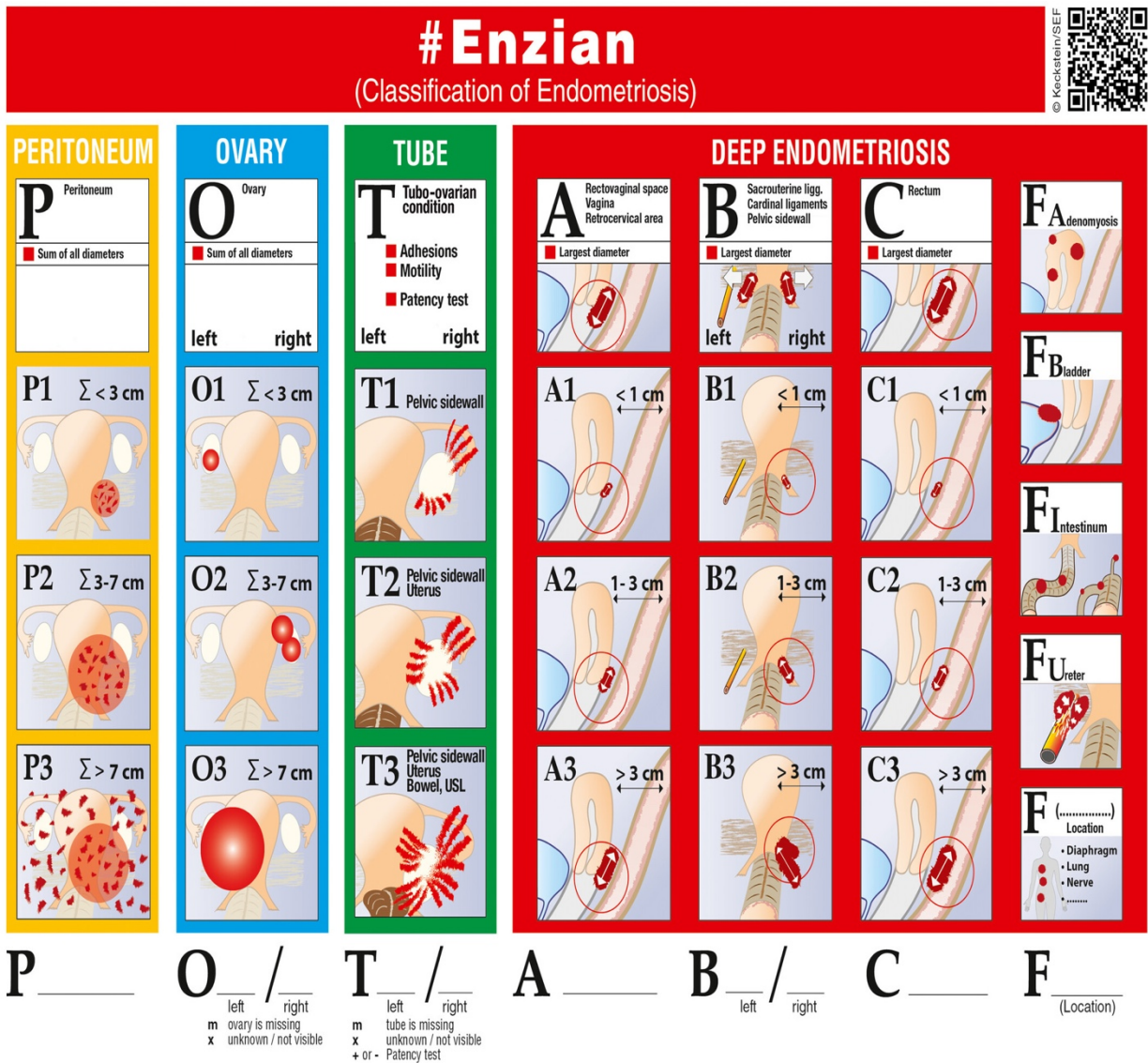
STAGE I (MINIMAL)	STAGE II (MILD)	STAGE III (MODERATE)
		
PERITONEUM Superficial Endo - 1-3 cm -2 R. OVARY Superficial Endo - < 1 cm -1 Filmy Adhesions - < 1/3 -1 TOTAL POINTS 4	PERITONEUM Deep Endo - > 3 cm -6 R. OVARY Superficial Endo - < 1 cm -1 Filmy Adhesions - < 1/3 -1 L. OVARY Superficial Endo - < 1 cm -1 TOTAL POINTS 9	PERITONEUM Deep Endo - > 3 cm -6 CULDESAC Partial Obliteration -4 L. OVARY Deep Endo - 1-3 cm -16 TOTAL POINTS 26
STAGE III (MODERATE)	STAGE IV (SEVERE)	STAGE IV (SEVERE)
		
PERITONEUM Superficial Endo - > 3 cm -4 R. TUBE Filmy Adhesions - < 1/3 -1 R. OVARY Filmy Adhesions - < 1/3 -1 L. Tube Dense Adhesions - < 1/3 -16* L. OVARY Deep Endo - < 1 cm -4 Dense Adhesions - < 1/3 -4 TOTAL POINTS 30	PERITONEUM Superficial Endo - > 3 cm -4 L. OVARY Deep Endo - 1-3 cm -32** Dense Adhesions - < 1/3 -8** L. Tube Dense Adhesions - < 1/3 -8** TOTAL POINTS 52 *Point assignment changed to 16 **Point assignment doubled	PERITONEUM Deep Endo - > 3 cm -6 CULDESAC Complete Obliteration -40 R. OVARY Deep Endo 1-3 cm -16 Dense Adhesions - < 1/3 -4 L. Tube Dense Adhesions - > 2/3 -16 L. OVARY Deep Endo - 1-3 cm -16 Dense Adhesions - > 2/3 -16 TOTAL POINTS 114

(მრტ და ტრანსვაგინალური ულტრაბგერითი კვლევები), ასევე ქირურგიული ჩარევის დროს.

აღნიშნული კლასიფიკაცია აღწერს ენდომეტრიოზის გავრცელებას შემდეგ სტრუქტურებში: საშო და რექტოვაგინალური სივრცე (A); გავა-საშვილოსნოს იოგები, კარდინალური იოგები და მენჯის ლატერალური კედლები (B); სწორი ნაწლავი (C). ასევე ხდება ენდომეტრიოიდული ჰეტეროტოპიების განლაგების აღწერა შარდის ბუშტში (FB), შარდსაწვეთსა (FU) და სხვა ექსტრაგენიტალურ სტრუქტურებში (FO). დამატებით, Enzian-ის კლასიფიკაცია მოიცავს პერიტონეალურ (P), საკვერცხის (O), ნაწლავების (FI) და შეხორცებებს დანამატების არეში (TI). თუმცა, მიუხედავად წინგადადგმული ნაბიჯისა, საჭიროა კვლევების ჩატარება რათა მოხდეს აღნიშნული კლასიფიკაციის

სრული ვალიდაცია და საერთაშორისო აღიარება (Keckstein & Hudelist, 2021).

სურ 5. განახლებული #Enzian-ის კლასიფიკაცია. (Keckstein & Hudelist, 2021)



რაც შეეხება ენდომეტრიოზის ფერტილობის ინდექსს (EFI) (იხ. სურ. 6), იგი გამოიყენება ენდომეტრიოზის გამო ჩატარებული ქირურგიული ჩარევის შემდგომ ორსულობის მაჩვენებლის პროგნოზირებისთვის (Adamson & Pasta, 2010). იგი ითვალისწინებს ისეთ მნიშვნელოვან პროგნოზულ ფაქტორებს, როგორცაა ასაკი, უნაყოფობის ხანგრძლივობა, rASRM სტადია, წინა ორსულობები და მიღებისა და საკვერცხეების ოპერაციის შემდგომი ფუნქციონირება.

Score	Description	Left	Right
4	= Normal		
3	= Mild Dysfunction		
2	= Moderate Dysfunction		
1	= Severe Dysfunction		
0	= Absent or Nonfunctional		

To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.		Lowest Score	+	Lowest Score	=	LF Score
		Left		Right		

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

Historical Factors			Surgical Factors				
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points		
Age	If age is ≤ 35 years	2	LF Score	If LF Score = 7 to 8 (high score)	3		
	If age is 36 to 39 years	1		If LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2		
	If age is ≥ 40 years	0		If LF Score = 1 to 3 (low score)	0		
Years Infertile	If years infertile is ≤ 3	2	AFS Endometriosis Score	If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1		
	If years infertile is > 3	0		If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16	0		
Prior Pregnancy	If there is a history of a prior pregnancy	1	AFS Total Score	If AFS total score is < 71	1		
	If there is no history of prior pregnancy	0		If AFS total score is ≥ 71	0		
Total Historical Factors			Total Surgical Factors				
EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:			<input type="text"/>	+	<input type="text"/>	=	<input type="text"/>
			Historical		Surgical		EFI Score

სურ. 6. ენდომეტრიოზის ფერტილობის ინდექსი (EFI). (Adamson & Pasta, 2010).

ენდომეტრიოზი და უნაყოფობა

როგორც ცნობილია, ორსულობის დადგომის ყოველთვიური სტატისტიკური ალბათობა ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში უფრო დაბალია დაავადების არმქონე პაციენტებთან შედარებით (0.02-0.1 vs. 0.15-0.20) (Bulletti et al., 2010). ღრმა ენდომეტრიოზსა და უნაყოფობას შორის მიზეზ-შედეგობრივი კავშირის დადგენა კვლავ სადავო საკითხად რჩება. თეორიულ დონეზე, უნაყოფობის მიზეზად შეიძლება ჩაითვალოს მცირე მენჯის ნორმალური ანატომიის შეცვლა, შეხორცებების არსებობა, გამეტების მიგრაციის პროცესის დარღვევა, ოვულაციური დარღვევები, საკვერცხის რესურსის შემცირება, კვერცხუჯრედის ხარისხის დაქვეითება, იმუნური და ანთებითი პროცესები, ეუტოპიური ენდომეტრიუმის რეცეფციულობის შემცირება და სხვა. (Burney & Giudice, 2012; Bonavina & Taylor, 2022).

ენდომეტრიოზი შესაძლოა წარმოადგენდეს ენდომეტრიუმის რეცეფციულობის დარღვევის მთავარ მიზეზს, რაც მნიშვნელოვანი ფაქტორია ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული უნაყოფობის დროს. აღნიშნული მოსაზრება გამომდინარეობს იქიდან, რომ ენდომეტრიოზი წარმოადგენს ქრონიკულ, ანთებით დაავადებას, რომელიც არღვევს პროგესტერონის საპასუხო ქმედებას რეპროდუქციულ სისტემაში. კერძოდ, ენდომეტრიოზის დროს, რომელიც განიხილება პროგესტერონის მიმართ რეზისტენტულ მდგომარეობად, ენდომეტრიუმში დარღვეულია პროგესტერონის სასიგნალო მოლეკულური მექანიზმები, რაც, შესაბამისად უარყოფითად აისახება ქალის შვილოსნობის ფუნქციაზე (Brosens et al., 2012; Zhang & Wang, 2023). ენდომეტრიოზის დროს საგრძობლად მცირდება იმპლანტაციის მაჩვენებელი არა მარტო ბუნებრივ ციკლში, არამედ დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების გამოყენების შემთხვევაშიც. აღნიშნული მაჩვენებელი შემცირებულია ასევე მინიმალური ენდომეტრიოზის შემთხვევაშიც. იმპლანტაციის დარღვევა შეიძლება გამოწვეული იყოს ენდომეტრიუმის რეცეფციულობის დარღვევით (Horton et al., 2019; Pellicer et al., 1995; Arici et al., 1995).

ენდომეტრიუმის რეცეფციულობა, ისევე როგორც დეციდუალიზაცია, დამოკიდებულია ესტრადიოლის და პროგესტერონის ჰორმონულ ზემოქმედებაზე, რაც უზრუნველყოფს ენდომეტრიუმის ეპითელურ და სტრომულ უჯრედებში მოლეკულური პროცესების რეგულაციას. ისინი მონაწილეობენ ანთების პროცესში მონაწილე უჯრედების ემიგრაციაში, აპოპტოზში, უჯრედების პროლიფერაციაში, დიფერენციაციაში და ენდომეტრიუმის რეგენერაციაში. პროგესტერონის გავლენით ხდება ენდომეტრიუმის ჯირკვლების მომწიფება და მათი გარდაქმნა სპეციალიზებულ დეციდუალურ უჯრედებად, რაც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ემბრიონის იმპლანტაციაში. როგორც ცნობილია, სტეროიდული ჰორმონების ფუნქციური დარღვევები, რომლებიც მოიცავს ანთების პროცესს, ესტროგენის მიერ ინდუცირებული უჯრედული პროლიფერაციის აპრეგულაციას და პროგესტერონის მიმართ რეზისტენტობას, განაპირობებენ ენდომეტრიუმის რეცეფციულობის დარღვევას. ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში აქტივირებული პროგესტერონის რეცეპტორი მიეკუთვნება ლიგანდ-დამოკიდებულ ტრანსკრიფციულ ფაქტორს, რომელიც სწრაფად ახდენს რეაგირებას ენდომეტრიუმში ლოკალური გარემოს ცვლილებებზე და ანთებით სიგნალებზე. მის აქტივობას არეგულირებს სპეციფიკური ტრანსკრიფციის

ფაქტორები, კოფაქტორებისა და პოსტრანსალსიური მოდიფიკაციების მჭიდრო ურთიერთგავლენა. ენდომეტრიოზი, რომელიც წარმოადგენს ანთებით დაავადებას, არღვევს პროგესტერონის კოორდინირებულ საპასუხო ქმედებას როგორც ეუტოპიურ, ასევე ექტოპიურ ენდომეტრიუმში. შედეგად ვიღებთ ესტროგენის სიჭარბეს, რაც ხელს უწყობს ანთებითი პროცესის განვითარებას, უჭრედების ჭარბ პროლიფერაციას, ანგიოგენეზს და იმუნოსუპრესიას (Al-Sabbagh et al., 2012; Patel et al., 2017).

კვლევებით დადგენილია, რომ ენდომეტრიოზის დროს დარღვეულია პროგესტერონის და ესტროგენის რეცეპტორების იზოფორმების თანაფარდობა. პროგესტერონის რეცეპტორები წარმოადგენენ ბერთვეულ რეცეპტორებს, რომლებიც მოიცავს ორ მთავარ იზოფორმას - PR-A და PR-B-ს. ორივე რეცეპტორი კოდირებულია ერთი და იმავე გენის მიერ და აქვთ საერთო სტრუქტურული და ფუნქციური ელემენტები (Yilmaz & Bulun, 2019). მას შემდეგ რაც პროგესტერონის რეცეპტორები უკავშირდებიან ლიგანდს (პროგესტერონი, სხვადასხვა პროგესტაგენი), ადგილი აქვს ლიგანდ-დამაკავშირებელი დომენის კონფორმაციულ ცვლილებებს, რასაც მოსდევს შესაბამისი ტრანსკრიფციული პროცესების აქტივაცია უჭრედის ბერთვში (Zheng et al., 2016). პროგესტერონის რეცეპტორების ბერთვში ტრანსლოკაციის შემდგომ, ისინი უკავშირდებიან გენის მარეგულირებელ რეგიონებს და ახდენენ პროგესტერონისადმი მგრძობიარე გენების ექსპრესიას (Patel et al., 2015). პროგესტერონის დადებითი ზემოქმედება ენდომეტრიუმზე ძირითადად ხორციელდება PR-B-ს მეშვეობით (Wardell & Edwards, 2005). ცნობილია, რომ პროგესტერონის რეცეპტორის იზოფორმა B-ს (PR-B) ექსპრესია მცირდება ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში, მაშინ როდესაც მომატებულია პროგესტერონის რეცეპტორის იზოფორმა A-ს (PR-A) ექსპრესია, რომელიც წარმოადგენს მაინჰიბირებელ ფორმას. შედეგად მცირდება PR-B/PR-A იზოფორმების თანაფარდობა, რითაც შესაძლოა აიხსნას პროგესტერონის მიმართ რეზისტენტობა (Hayashi et al., 2012; Attia et al., 2000; Wu et al., 2006). გარდა ამისა, ესტროგენის რეცეპტორის იზოფორმა β -ს გავლენით შემცირებულია ასევე ესტროგენის რეცეპტორის იზოფორმა α -ს ექსპრესია (ER α), რაც ამცირებს PR-B-ს დონეს ენდომეტრიოიდულ ქსოვილში (Trukhacheva et al., 2009). აღნიშნულმა პათოფიზიოლოგიურმა პროცესებმა ეუტოპიურ ენდომეტრიუმში შესაძლოა განაპირობონ ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული უნაყოფობა (Liu et al., 2011).

უახლესი მონაცემებით, ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში პროგესტერონის მიმართ რეზისტენტობა შეიძლება აიხსნას PR-B-ს პრომოტორის უბნის ჰიპერმეთილირებით, რაც იწვევს PR-B-ს რაოდენობის შემცირებას. ასევე უნდა აღინიშნოს, რომ ენდომეტრიოზის დროს არ ხდება BR-A-ს დაუნრეგულაცია PR-B-ისგან განსხვავებით (Wu et al., 2006). მეთილირების პროცესი ასევე მნიშვნელოვან როლს თამაშობს სხვა გენების აქტივობის რეგულაციაში, რომლებიც მონაწილეობენ ენდომეტრიოზის პათოგენეზში. ენდომეტრიოზის დროს ადგილი აქვს ერთ-ერთი ასეთი გენის - HOXA-10-ის ჰიპერმეთილაციას, რომელიც უარყოფითად აისახება ინ ვიტო განაყოფიერების შედეგებზე (Samadieh et al., 2019; Nazarenko et al., 2019). მოცემული მონაცემები გვაძლევს იმის ვარაუდის შესაძლებლობას, რომ ენდომეტრიოზი კომპლექსური და ეფექტური მკურნალობის დროს მნიშვნელოვანია ეპიგენეტიკურ ფაქტორების გათვალისწინება.

პროგესტერონის რეცეპტორების რაოდენობის შემცირება განაპირობებს პროგესტერონის დაქვეითებულ ანტიესტროგენულ აქტივობას. ეს აიხსნება იმით, რომ ნორმალური ენდომეტრიუმისგან განსხვავებით, ენდომეტრიოდულ ქსოვილში არ ხდება პროგესტერონის რეცეპტორების მიერ პარაკრინული ფაქტორების სეკრეციის სტიმულაცია, რაც ზრდის 17β-ჰიდროქსისტეროიდ დეჰიდროგენაზა 2-ის აქტივობას. შედეგად არ ხდება ესტრადიოლის გარდაქმნა ესტრონად, რაც იწვევს მის მაღალ მიტოგენურ აქტივობას (Bulun et al., 2010).

ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტების ეუტოპიურ ენდომეტრიუმში ასევე მომატებულია PTPRR-ისა (protein tyrosine phosphatase receptor type R) და AKAP13-ის (A-kinase anchor protein 13) რაოდენობა, რომლებიც მონაწილეობენ ენდომეტრიოზის პათოგენეზში. როგორც ცნობილია, PTPRR წარმოადგენს სასიგნალო მოლეკულას და მონაწილეობს ისეთ პროცესებში, როგორცაა უჯრედების ზრდა, დიფერენციაცია და მიტოზი (Machens et al., 2011). Sherwinის ის და თანაავტორების მიხედვით (2008), ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში ინახა, რომ PTPRR გენის ექსპრესია 2.4-ჯერ აჭარბებდა საკონტროლო ჯგუფის შესაბამის მაჩვენებელს. ავტორების ვარაუდით PTPRR გენის მომატებული ექსპრესია შეიძლება განხილულ იქნას, როგორც ენდომეტრიოზის წინასწარგანმწყობი ფაქტორი, რაც განაპირობებს ენდომეტრიუმის უჯრედების დიფერენციაციის დარღვევას. რაც შეეხება AKAP13-ს, იგი უკავშირდება

ენდომეტრიუმში არსებულ ესტროგენ- α -ს რეცეპტორებს და PTPRR-თან ერთად მონაწილეობს ენდომეტრიოზის განვითარებაში (Machens et al., 2011).

ტკივილის სინდრომი და ენდომეტრიოზი

ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში ტკივილის საფუძველს წარმოადგენს ანთებითი პროცესები. ფუნდამენტური კვლევებით დადგენილია, რომ ენდომეტრიოზულ ქსოვილში წარმოიქმნება დიდი რაოდენობით ანთების მედიატორები, რომლებიც განაპირობებენ ნოცირეცეპტორების გააქტიურებას და, შესაბამისად, აძლიერებენ პროსტაგლანდინების სინთეზს. ტკივილის პათოგენეზში მონაწილე მნიშვნელოვან მედიატორებს მიეკუთვნება ინტერლეიკინ-1, ინტერლეიკინ-6, სიმსივნის ნეკროზული ფაქტორი ალფა (TNF- α) და პროსტაგლანდინ E2 (PGE2) (Lebovic et al., 2001; Ballweg et al., 2004).

ღრმა ენდომეტრიოზის დროს ქრონიკული ანთებითი პროცესი განაპირობებს ანგიოგენეზის სტიმულირებას და ფიბროზულ ცვლილებებს. ანგიოგენეზის პროცესში მონაწილე მთავარი ფაქტორია უჯრედის სასიგნალო ცილა - სისხლძარღვის ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორი (VEGF), რომელიც ზრდის ენდომეტრიოზული ქსოვილის სისხლმომარაგებას და ზომში ზრდას (Wieser et al., 2005). ექსტრაცელულური მატრიქსის კომპონენტების ჭარბი რაოდენობა იწვევს შეხორცებების განვითარებას, რაც განაპირობებს მცირე მენჯის ანატომიის შეცვლას და ხელს უწყობს ტკივილის განვითარებას. (Anaf et al., 2000).

ღრმა ენდომეტრიოზით გამოწვეული ნერვული სისტემის გამტარი გზების დაზიანება განაპირობებს ტკივილის განვითარებას. ენდომეტრიოზული დაზიანებები ინერვირდება სენსორული და ავტონომიური ნერვული ბოჭკოებით, რომლებიც შეიძლება გახდეს ჰიპერმგრძობიარე და ხელი შეუწყოს ქრონიკული ტკივილის განვითარებას (Berkley et al., 2005). ნერვული ბოჭკოებიდან ხდება იმ ნეიროპეპტიდების გამოყოფა, რაც ხელს უწყობს ანთების განვითარებას და ტკივილის ზღურბლის შემცირებას. ტკივილის განვითარების პროცესში მონაწილე ძირითადი პეპტიდებია სუბსტანცია P და კალციტონინის გენტან დაკავშირებული პეპტიდი (CGRP). (Mechsner et al., 2009). ენდომეტრიოზულ ქსოვილში ხდება ნეიროტროფული ფაქტორების, მათ შორის ნერვის ზრდის ფაქტორისა (NGF) და თავის ტვინში წარმოებული

ნეიროტროფიული ფაქტორის (BDNF) გაძლიერებული სინთეზი (Yong et al., 2004). ნეიროტროფიული ფაქტორები ასტიმულირებს ნერვის ზრდას და სენსიბილიზაციას, რაც განაპირობებს ტკივილს (Zhang et al., 2010).

მნიშვნელოვანია ასევე უანგბადის თავისუფალი რადიკალების როლის გათვალისწინება ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული ტკივილის განვითარებაში. უანგბადის წარმოებულების წარმოქმნის შედეგად ხდება ცილების უანგვა, რომლებიც ინვევენ ტკივილის რეცეპტორების აქტივაციას. მოდიფიცირებული ცილები წარმოადგენენ ოქსიდაციური სტრესის მარკერებს, რომელთა რაოდენობა სარწმუნოდ უფრო მაღალია ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტების პერიტონეალურ სითხეში (Santulli et al., 2015; Ray et al., 2015).

თუ განვაზოგადებთ, ჭარბი დესქვამირებული ენდომეტრიუმი, რომელიც ხვდება საშვილოსნოს გარეთ, პერიტონეუმთან კონტაქტისას განაპირობებს ანთების განვითარებას. პროცესში მონაწილე იმუნური უჯრედების ურთიერთქმედება სენსორულ ნეირონებთან იწვევს ქრონიკული, არამენსტრუალური ტკივილის განვითარებას (Asante & Taylor, 2011). ასევე უნდა აღინიშნოს, რომ ენდომეტრიოზით გამოწვეულ ციკლური ტკივილთან ერთად, რომელიც მწვავედ მენსტრუაციის დროს, ასევე გვხვდება არამენსტრუალური ტკივილი მენჯის არეში. ეს კი მიანიშნებს იმაზე, რომ ტკივილის განვითარების მექანიზმი ყოველთვის არაა დაკავშირებული ციკლურ მოვლენებთან (Vercellini et al., 2007).

ენდომეტრიოზის თანამედროვე მკურნალობის შესაძლებლობები

ლაპაროსკოპიული მეთოდით ღრმა ენდომეტროიდული ინფილტრატების ამოკვეთა წარმოადგენს დაავადების მკურნალობის ეფექტურ მეთოდს (Byrne et al., 2018). ერთ-ერთი მეტაანალიზის მიხედვით, ენდომეტროიდული დაზიანებების ამოკვეთა ენდომეტრიოზის III-IV სტადიის დროს დაკავშირებული იყო შედარებით უფრო მაღალ სპონტანური ორსულობის მაჩვენებელთან; კერძოდ, პოსტოპერაციულად ორსულობის პროცენტული მაჩვენებელი გაიზარდა 4%-დან 43%-მდე. მიუხედავად ამისა, რთულია ქირურგიული მკურნალობის ეფექტის დადგენა პაციენტებში ღრმა ენდომეტრიოზით, ვიანიდან ქალების მნიშვნელოვანი ნაწილი ლაპაროსკოპიულ მკურნალობას იტარებს ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული

ტკივილს გამო. ასეთ შემთხვევებში, ხშირად ორსულობის დადგომა არ არის მთავარი მიზანი (Daniilidis et al., 2022). ასევე, არ არსებობს რანდომიზირებული კონტროლირებული კლინიკური კვლევები, სადაც შედარებულია პაციენტების ოპერაციის შემდგომი რეპროდუქციული გამოსავალი იმ პაციენტებთან, რომლებსაც არ ჩაუტარდათ ქირურგიული ჩარევა. 2022 წლის ESHRE-ს მიერ მონოღებული რეკომენდაციით, ლაპაროსკოპიული ოპერაცია შესაძლოა განხილულ იყოს ენდომეტრიოზის მქონე უნაყოფო, სიმპტომურ პაციენტებში, როგორც მკურნალობის არჩევითი მეთოდი (Becker et al., 2022).

არსებობს არაერთი კვლევის მონაცემი იმის შესახებ, რომ ღრმა ენდომეტრიოზის მკურნალობის მიზნით ჩატარებული ლაპაროსკოპიული ქირურგიული მკურნალობა აუმჯობესებს იმ ვიტრო განაყოფიერების შედეგებს. 2021-ში ჩატარებული სისტემური მიმოხილვის მონაცემებით, რომელიც აერთიანებს კვლევებს 1980 წლიდან 2019 წლამდე, ორსულობის დადგომის შანსი (OR) იყო 1.84-ჯერ უფრო მეტი იმ პაციენტებში, რომელთაც ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ ჩაუტარდათ იმ ვიტრო განაყოფიერება საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ქირურგიული ჩარევის შემდგომ პაციენტებში ინახა შედარებით უფრო მაღალი ცოცხლადშობადობის საშუალო მაჩვენებელი (2.22-ჯერ მეტი) არანაოპერაციევ პაციენტებთან შედარებით. ასევე უნდა აღინიშნოს, რომ ორსულობის შანსთა თანათარდობა იყო უფრო მაღალი პაციენტების იმ ჯგუფში, რომელთაც ჩაუტარდათ ქირურგიული მკურნალობა ენდომეტრიოზის ნაწლავური ფორმის დროს (2.43 vs. 1.55), იმ ჯგუფის პაციენტებთან შედარებით რომელთაც არ აღენიშნებოდათ კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დაზიანება ენდომეტროიდული ინფილტრატებით (Casals et al., 2021).

მიუხედავად იმისა, რომ ლაპაროსკოპიული მკურნალობა მნიშვნელოვნად ამცირებს დაავადებასთან დაკავშირებულ სიმპტომებს და აუმჯობესებს შვილოსნობის ფუნქციას, მხოლოდ ქირურგიული ჩარევა ყოველთვის არ არის წარმატებული, რაც შეიძლება აიხსნას ენდომეტრიოზის ჰეტეროგენული, პროგრესირებადი ბუნებით. (Becker et al., 2017; Dubernard et al., 2006; Stepniewska et al., 2009; Donnez & Squifflet, 2010). ენდომეტრიოზის სრულყოფილ მართვას ართულებს ისიც, რომ ჩატარებული ქირურგიული თუ თერაპიული მკურნალობის მიუხედავად, საკმაოდ მაღალია რეციდივების განვითარების ალბათობა. მიუხედავად იმისა, რომ ლაპაროსკოპიული მკურნალობის დროს შეძლებისდაგვარად სრულად ხდება ენდომეტროიდული

ინფილტრატების ამოკვეთა, პაციენტების ნაწილს კვლავ შეიძლება დასჭირდეს განმეორებითი ქირურგიული ჩარევა. ერთ-ერთი რეტროსპექტული კვლევის მიხედვით, რომელიც დაფუძნებულია დიდი ბრიტანეთის მონაცემებზე, ლაპაროსკოპიული მკურნალობის შემდეგ პაციენტებს დასჭირდათ განმეორებითი ქირურგიული ჩარევა შემთხვევათა დაახლოებით 20%-ში (Cea et al., 2017).

მედიკამენტოზური მკურნალობა ძირითადად ნაჩვენებია იმ პაციენტებში, რომელთაც არ სურთ ორსულობა (Arcoverde, et al., 2021). ასევე უნდა აღინიშნოს, რომ მედიკამენტოზური მკურნალობა ამცირებს ენდომეტრიოზით გამოწვეულ ტკივილს, ხელს უშლის ენდომეტროიდული დაზიანებების განვითარებასა და პროგრესირებას (Daniilidis et al., 2022). ენდომეტრიოზის კონსერვატიული მკურნალობის ძირითად პრინციპს წარმოადგენს მენსტრუაციის შეწყვეტის გამოწვევა, რასაც განაპირობებს ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზ-ოვარიული სისტემის ფუნქციონირების ბლოკირება. შედეგად ვიღებთ ენდომეტროიდული ჰეტეროტოპიების განვითარების დათრგუნვას (Vannuccin et al., 2022). დღესდღეობით უამრავი სამედიცინო საშუალება გამოიყენება ენდომეტრიოზის მკურნალობის მიზნით, არასტეროიდული ანთებისაწინააღმდეგო მედიკამენტებიდან დაწყებული უახლესი მედიკამენტით - ფენოქსიფილინით დამთავრებული. არსებული ჰორმონული თუ არაჰორმონული მკურნალობის საშუალებები საკმაოდ ეფექტურია ენდომეტრიოზით გამოწვეული ტკივილის დროს, თუმცა ზუსტად არ არის ცნობილი თითოეული მათგანის გავლენა უნაყოფობაზე (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2012).

ღრმა ენდომეტრიოზის მართვა მოითხოვს პერსონალიზირებულ მიდგომას, რომლის დროსაც გასათვალისწინებელია ქალის ასაკი, შეილოსნობის სურვილი, ტკივილის სინდრომის არსებობა, კომორბიდული მდგომარეობები და, რა თქმა უნდა, პაციენტის პირადი არჩევანი (Abrão et al., 2015). ენდომეტრიოზის ეფექტური მართვისთვის ქირურგიულ ჩარევასთან ერთად მნიშვნელოვანია ჰორმონული თერაპია, რომელიც მიმართულია დაავადების პათოგენზური მკურნალობისკენ. 2020 წლის კოპრეინის სისტემურმა მიმოხილვამ აჩვენა, რომ არსებობს საშუალო ხარისხის მტკიცებულებები, იმის შესახებ რომ ორსულობის პროცენტული მაჩვენებელი იზრდება ოპერაციის შემდგომ ჰორმონული მკურნალობის გამოყენებით. კერძოდ, იმ ჯგუფში, რომელშიც გამოყენებულ იქნა ქირურგიული ჩარევის შემდეგ ჰორმონული მკურნალობა, ორსულობის მაჩვენებელი სარწმუნოდ აღემატებოდა შესაბამის

მაჩვენებელს საკონტროლო ჯგუფში (35-48% vs, 34%, $p < 0.05$) (Chen et al., 2020). ამავე მიმოხილვის მიხედვით, ანალიზის პროცესში გამოყენებულ იყო ერთეული კვლევები, რომელთაგანაც მხოლოდ ერთ კვლევაში იქნა დანიშნული პროგნოსტიკური - მედროქსიპროგესტერონ აცეტატი, რაც არ იძლევა კვლევის შედეგების განზოგადების საშუალებას.

მრავალი კვლევის, მეტაანალიზისა და ექსპერტთა აზრის თანახმად, დიენოგესტი წარმოადგენს ენდომეტრიოზის მკურნალობის ეფექტურ საშუალებას (Maiorana et al., 2017; Cho et al., 2020; Murji et al., 2020). დიენოგესტი წარმოადგენს 19-ნორტესტოსტერონს და გამოირჩევა სხვა გესტაგენებისგან იმით, რომ ის აერთიანებს როგორც 19-ნორტესტოსტერონის ჯგუფის, ასევე პროგესტერონის წარმოებულების ფარმაკოლოგიურ თვისებებს. აღნიშნული თვისებების უნიკალურობა განპირობებულია მის მოლეკულაში ეთინილის ჯგუფის ნაცვლად ციანომეთილის ჯგუფის არსებობით (Taylor et al., 2020). ერთ-ერთი კვლევის თანახმად, სხვა ჰორმონალური პრეპარატებისგან განსხვავებით, რომელთაც მიეკუთვნება მედროქსიპროგესტერონი, გომერელინი და დანაზოლი, დიენოგესტი წარმოადგენს ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული მენჯის ტკივილის მკურნალობის ყველაზე ეფექტურ საშუალებას (García Uranga-Romano et al., 2017). ვინაიდან ენდომეტრიოზის დროს დარღვეულია ენდომეტრიუმის რეცეფციულობა, დიენოგესტმა შესაძლოა გააუმჯობესოს ენდომეტროიდული ქსოვილის მგრძობელობა პროგესტერონის მიმართ პროგესტერონ-B და პროგესტერონ-A რეცეპტორების ექსპრესიის ფარდობის გაზრდით და ესტროგენ-β და ესტროგენ-α რეცეპტორების ფარდობის შემცირებით (Hayashi et al., 2012).

რეპროდუქციული პროცესის შესაძლო გაუმჯობესება შეიძლება დაკავშირებული იყოს დიენოგესტის დადებით გავლენასთან ეუტოპიურ ენდომეტრიუმზე, რომლის სტრუქტურაც შეცვლილია ენდომეტრიოზის დროს. კერძოდ, დიენოგესტი ახდენს იმ გენების დაუნ-რეგულაციას, რომელთა ექსპრესია მომატებულია ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტების ეუტოპიურ ენდომეტრიუმში. შედეგად ხდება ენდომეტრიუმში PTPRR-ისა (protein tyrosine phosphatase receptor type R) და AKAP13-ის (A-kinase anchor protein 13) რაოდენობის შემცირება, რომელიც არ ახასიათებს სხვა გესტაგენებს.

ასევე აღსანიშნავია, რომ ერთ-ერთი კვლევის თანახმად დიენოგესტი ახდენს 17β-ჰიდროქსისტეროიდ დეჰიდროგენაზას და არომატაზას ინჰიბირებს, რაც მნიშვნელოვნად ამცირებს ჭარბი ესტროგენის რაოდენობას და შესაბამისად ზრდის მის თერაპიულ ეფექტიანობას. თუმცა, ასევე უნდა აღინიშნოს, რომ ჯერ-ჯერობით უცნობია დიენოგესტის ზემოქმედების ეფექტი ესტროგენის მეტაბოლიზმზე მოქმედ სხვა ფერმენტებზე (Mori et al. 2015).

არსებული ლიტერატურული მონაცემებით, დიენოგესტი წარმოადგენს ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული ტკივილის ინტენსივობის შემცირების ეფექტურ საშუალებას (Barra et al., 2018; Maiorana et al., 2017; Cho et al., 2020; Murji et al. 2020; Bizzarri et al., 2014; Morotti et al., 2014). ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული ტკივილის სინდრომის მკურნალობის მიზანს წარმოადგენს ჰორმონ-დამოკიდებული ექტოპიური ენდომეტრიუმის დეციდუალიზაციის ინდუქცია. Cho et al.-ის (2020) და თანაავტორების მიერ ჩატარებული ფართომასშტაბიანი პროსპექტური კოჰორტული კვლევით, ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში დიენოგესტის გამოყენების დროს მნიშვნელოვნად შემცირდა მენჯის ტკივილის ინტენსივობა. ტკივილის შეფასება განხორციელდა ვიზუალური ანალოგების სკალის გამოყენებით (VAS). ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული ტკივილი ინტენსივობა შემცირდა პაციენტებში დიენოგესტის გამოყენების შემდეგ, რაც გამოიხატა ვიზუალური ანალოგების საშუალო ქულის სარწმუნოდ დაბალი მაჩვენებლით.

რაც შეეხება ოპერაციის შემდგომ პერიოდში დიენოგესტის გამოყენებას ტკივილის სინდრომის შემცირების მიზნით, პრეპარატი მნიშვნელოვნად ამცირებს ღრმა ენდომეტრიოზთან დაკავშირებულ ტკივილის ინტენსივობას და აუმჯობესებს ცხოვრების ხარისხს (Dobrokhotova et al., 2017). ერთ-ერთი ობსერვაციული კვლევის მონაცემებით, პაციენტებს, რომელთაც კლინიკურად ან ინსტრუმენტული გამოკვლევის გზით ენდომეტრიოზის დადასტურების შემდგომ უტარდებოდათ მკურნალობა დიენოგესტით, აღენიშნებოდათ ტკივილის ინტენსივობის მაჩვენებლის სარწმუნო შემცირება (Maiorana et al., 2017). კვლევის მონაცემები მოიცავდა, როგორც არამენსტრუალურ ტკივილს მენჯის არეში, ასევე დისპარეუნიასა და დისქეზიას.

სხვადასხვა ურთიერთდაკავშირებული კვლევის სტატისტიკური მეტაანალიზის შედეგებით, დიენოგესტი მნიშვნელოვნად ამცირებს ენდომეტრიოზის რეციდივების რისკს და, შესაბამისად, მოწოდებულია პოსტოპერაციულ პერიოდში მისი გამოყენება

შემანარჩუნებელი თერაპიის სახით (Liu et al., 2021). ასევე, 2022 წელს, Muzii-ს და მისი თანაავტორების მიერ მიერ ჩატარებული მეტაანალიზის შედეგების მიხედვით, ენდომეტრიოზის მკურნალობის მიზნით ჩატარებული ოპერაციის შემდგომ დიენოგესტის დანიშვნა მნიშვნელოვნად ამცირებს რეციდივების განვითარების რისკს პლაცებოსთან ან სხვა მკურნალობის საშუალებებთან შედარებით (GnRH-ის აგონისტები, პროგესტაგენები ან კომბინირებული ესტროგენ-პროგესტერინის შემცველი პრეპარატები). ამავე სისტემური კვლევით, შეფასებული იყო ტკივილის ინტენსივობის შემცირება საკვლევ ჯგუფში პლაცებოსთან შედარებით. როგორც კვლევით დადგინდა, პაციენტებს რომელთაც დაენიშნათ დიენოგესტი აღენიშნებოდა სარწმუნოდ უფრო უფრო დაბალი დისმენორეის საშუალო ინტენსივობის მაჩვენებელი. ასევე უნდა აღინიშნოს, რომ დიენოგესტის გამოყენების დროს შედარებით უფრო ნაკლებად ვლინდებოდა ვაზომოტორული სიმპტომები და საშოს სიმშრალე. (Muzii et al., 2022).

ლიტერატურული მიმოხილვის შედეგების ანალიზი იძლევა იმის საშუალებას ვივარაუდოთ, რომ ღრმა ენდომეტრიოზის კომბინირებული ქირურგიული და ჰორმონული თერაპია დიენოგესტით შესაძლოა იყოს უფრო ეფექტური მხოლოდ ქირურგიულ მკურნალობასთან შედარებით. კერძოდ, პოსტოპერაციულად დიენოგესტის მიღებამ შესაძლოა დადებითი გავლენა მოახდინოს, როგორც ტკივილის სინდრომის გაუმჯობესებაზე, ასევე რეპროდუქციული პროგნოზის გაუმჯობესებაზე, რაც უკავშირდება მის დადებით გავლენასთან ეუტოპიურ ენდომეტრიუმზე. ვინაიდან მსგავსი კვლევა, რომელიც შეაფასებდა ოპერაციის შემდგომ პერიოდში დიენოგესტის გამოყენების ეფექტურობას რეპროდუქციული გამოსავლების მიხედვით ლიტერატურაში არ მოიპოვება, აქტუალობას ინარჩუნებს ამ მიმართულებით სამომავლო კვლევების ჩატარება.

III. კვლევის მეთოდოლოგია

კვლევის დიზაინი

კვლევისთვის შერჩეულია ღია, რანდომიზირებული კონტროლირებული კვლევის დიზაინი. Power 0.8, α - 0.05 , P value <0.05.

საკვლევი პოპულაცია

რეპროდუქციული ასაკის 85 უნაყოფო ქალი ღრმა ენდომეტრიოზით (18-38წ), რომელთაც ჩატარდათ სამკურნალო-დიაგნოსტიკური ლაპაროსკოპიული ოპერაციული ჩარევა და ჰისტოპათოლოგიური კვლევით დაუდასტურდათ ღრმა ენდომეტრიოზის დიაგნოზი. კვლევის სამიზნე (31.25 ± 4.1) და საკონტროლო ჯგუფების ქალების საშუალო ასაკი (30.76 ± 5.07) სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ერთმანეთისგან ($p = 0.622$).

კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმები:

- პაციენტები, რომლებსაც ბოლო 2 წლის მანძილზე არ ჰქონდათ ჩატარებული ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული ქირურგიული მკურნალობა;
- არ იღებდნენ სასქესო ჰორმონებს ოპერაციამდე 6 თვის განმავლობაში;
- პაციენტები, რომელთაც არ აღენიშნებოდათ ენდოკრინული დარღვევები, რომლებიც უარყოფით გავლენას ახდენენ რეპროდუქციულ ფუნქციაზე:
 - ჰიპერ- ან ჰოპოთირეოზი;
 - ჰიპერპროლაქტინემია;
 - თირკმელზედა ჯირკვლის ფუნქციის დარღვევები;
 - პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით.

კვლევაში არჩართვის კრიტერიუმები:

- რეპროდუქციული სისტემის თანდაყოლილი ანომალიები;

- ადენომიოზის კლინიკური და ინსტრუმენტული კვლევებით დადგენილი ნიშნები (ექოსკოპიური, მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია, კომპიუტერული ტომოგრაფია);
- პაციენტები, რომლებსაც ბოლო 2 წლის მანძილზე ჩაუტარდათ ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული ქირურგიული მკურნალობა და/ან იღებდნენ სასქესო ჰორმონებს ოპერაციამდე 6 თვის განმავლობაში;
- პაციენტები თანდაყოლილი ან შექმნილი ჰორმონული დარღვევებით;
- პაციენტები ოვულაციური დარღვევებით;
- პაციენტები პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით;
- პაციენტები საკვერცხის მწირი რეზერვით;
- პაციენტები უნაყოფობის მილისმიერი ფაქტორებით;
- პაციენტები, რომელთა პარტნიორებსაც აქვთ სპერმატოგენეზის დარღვევებით.

პაციენტები, რომლებმაც თანხმობა განაცხადეს კვლევაში მონაწილეობაზე რანდომიზაციის სქემის მიხედვით გადანაწილდნენ 2 ჯგუფად, კვლევის სამიზნე და საკონტროლო ჯგუფებად.

კვლევის სამიზნე ჯგუფი, ჩართვის კრიტერიუმების მიხედვით, შეადგინა 21-38 წლის 44-მა პაციენტმა ღრმა ენდომეტრიოზით, რომლებსაც ოპერაციის შემდგომ დაენიშნათ პრეპარატი დიენოგესტი 2მგ ერთხელ დღეში, ყოველდღიურად, 3 თვის განმავლობაში (ჯგუფი 1).

საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა საკვლევ ჯგუფთან შესაბამისი საშუალო ასაკის 41-მა პაციენტმა, რომლებსაც არ დაენიშნათ პრეპარატი დიენოგესტი იმავე დროის განმავლობაში (ჯგუფი 2). ჯგუფს გამოეთიშა 3 პაციენტი, რომლებმაც შემდგომში უარი განაცხადეს კვლევაში მონაწილეობაზე. შესაბამისად, არ მოხდა სტატისტიკური ანალიზის პროცესში მათი მონაცემების გამოყენება.

ორივე ჯგუფში იქნა გამოყენებული ბარიერული კონტრაცეფცია ოპერაციიდან 3 თვის განმავლობაში. კვლევის პაციენტებს მიეცათ ბუნებრივი გზით დაორსულების რეკომენდაცია ბარიერული კონტრაცეფციის მოხსნის შემდგომ.

კვლევის მთავარ მიზანს წარმოადგენდა ორსულობის მაჩვენებლის და ვადების განსაზღვრა ორივე ჯგუფში ოპერაციიდან 9 თვის შემდეგ. ასევე, დამატებით შეფასდა

მენსტრუალური და მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილის ინტენსივობა, როგორ
სამიზნე, ასევე საკონტროლო ჯგუფში.

კვლევის მეთოდოლოგია

პრეოპერაციულად მოხდა კვლევაში ჩართული პაციენტების სრულყოფილი პირადი და ოჯახური ანამნეზის შეგროვება. ანამნეზის შეგროვებისას ყურადღება ექცეოდა მენსტრუალური ფუნქციის და რეპროდუქციული ფუნქციის თავისებურებებს. ყურადღება ექცეოდა იმ ფაქტს დასმული იყო თუ არა ჩვენთან მომართვამდე ენდომეტრიოზის დიაგნოზი და იტარებდა თუ არა პათოგენეზურ მკურნალობას, რას სახით და რომელი პრეპარატებით. კლინიკური კვლევისას ფასდებოდა სხეულის მასის ინდექსი (სმი, BMI) და დერმატოპათიების არსებობა. განსაკუთრებული ყურადღება ექცეოდა დისმენორეის, მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილისა და დისპარენიის არსებობას. ასევე, ფასდებოდა ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული სხვა სიმპტომები. კვლევის ყველა მონაწილეს ოპერაციამდე უტარდებოდა ულტრასონოგრაფიული კვლევა, საჭიროების შემთხვევაში, ტარდებოდა დამატებითი ინსტრუმენტული კვლევები (კომპიუტერული ტომოგრაფია, მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია). ინტრაოპერაციულად ფასდებოდა ენდომეტრიოზის სხვადასხვა ფორმებისა და მცირე მენჯის ღრუში შეხორცებების არსებობა.

სხეულის მასის ინდექსის განსაზღვრა

ყველა პაციენტში ლაპაროსკოპიულ ოპერაციულ მკურნალობამდე განისაზღვრა სხეულის მასის ინდექსი, რომელიც აქტიურად გამოიყენება ჯმო-ს და ჯანმრთელობის ეროვნული ინსტიტუტის (NIH, აშშ) მიერ (Weir, 2023). როგორც ცნობილია, სხეულის მასის ინდექსი გამოიყენება წონის კატეგორიების დასადგენად. მისი გამოთვლა ხდება სხეულის წონის შეფარდებით სიმალლის კვადრატზე მეტრებში. სხეულის მასის ინდექსის მიხედვით კვლევაში მონაწილე პაციენტები დაიყო სამ კატეგორიად:

1. $\text{სმი} < 18.5 \text{კგ/მ}^2$ (წონის დეფიციტი);
2. $\text{სმი} = 18.5\text{-}24.99 \text{კგ/მ}^2$ (ნორმალური წონა);
3. $\text{სმი} \geq 25 \text{კგ/მ}^2$ (ჭარბი წონა/სიმსუქნე).

დერმატოპათიების შეფასება

კვლევაში მონაწილე ყველა პაციენტში შეფასდა დერმატოპათიები. ვიზუალური შეფასებით განისაზღვრა მათი სხეულზე განლაგება და სიმძიმის ხარისხი. კერძოდ, განისაზღვრა ჰირსუტიზმის, აკნეს, სტრეების, შავი აკანტოზის და ალოპეციის არსებობა.

აკნეს შეფასება

აკნეს შეფასება მოხდა შემდეგი კატეგორიების მიხედვით მსუბუქი, საშუალო სიმძიმის და მძიმე აკნე.

ჰირსუტიზმის შეფასება

ჰირსუტიზმის შეფასება მოხდა ყველა პაციენტში პრეოპერაციულად ფერიმან-გალვეის მოდიფიცირებული სკალით (mFG). სხეულის გამოყოფილი მიდამოები შეფასდა ტერმინალური თმის ინტენსივობის მიხედვით (Ferriman & Gallwey, 1961). თმიანობის ინტენსივობა ფასდებოდა შესაბამისი ქულებით 0-დან 4-მდე. საბოლოო ჯამური mFG ქულებით განისაზღვრა ჰირსუტიზმი რიცხვი, რომლის მიხედვითაც მოხდა ჰირსუტიზმის დაყოფა შემდეგ კატეგორიებად:

- ჰირსუტიზმის არარსებობა ($mRF \leq 8$);
- მსუბუქი ჰირსუტიზმი ($mRF = 8 - 16$);
- საშუალო სიმძიმის ჰირსუტიზმი ($mRF = 17 - 24$);
- მძიმე ხარისხის ჰირსუტიზმი ($mRF > 24$).

მენსტრუალური ფუნქციის შეფასება

ოპერაციამდე ყველა პაციენტში შეფასდა მენსტრუალური ფუნქცია სრულყოფილი გინეკოლოგიური ანამნეზის შეკრების საფუძველზე. კვლევის სამიზნე და საკონტროლო ჯგუფებში პრეოპერაციულად შეფასდა მენარხეს ასაკი. ასვე შეფასდა ანამნეზის მიხედვით მენსტრუალური ციკლის შემდეგი მახასიათებლები: მენსტრუალური ციკლის ხანგრძლივობა, რეგულარულობა და მენსტრუაციის ხანგრძლივობა. მენსტრუალური ციკლის ხანგრძლივობა შეფასდა შემდეგი კატეგორიების მიხედვით: ნორმალური მენსტრუალური ციკლის ხანგრძლივობა ($\geq 24 - \leq 38$ დღე), 24 დღეზე ნაკლები, 38 დღეზე მეტი ხანგრძლივობის მენსტრუალური ციკლის არსებობა და ამენორეა. რაც შეეხება მენსტრუალური ციკლის რიტმულობას,

აღნიშნული მახასიათებელი პაციენტებში შეფასდა ოპერაციამდე რეგულარული და არარეგულარული მენსტრუალური ციკლის არსებობის მიხედვით. მენსტრუაციის ხანგრძლივობის შეფასება მოხდა ნორმალური ხანგრძლივობის მენსტრუაციისა (≤ 8 დღე) და გახანგრძლივებული მენსტრუაციის არსებობის მიხედვით ($8 >$ დღე).

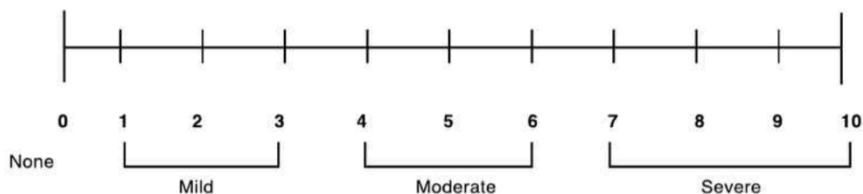
ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული ტკივილის ინტენსივობის განსაზღვრა

კვლევაში მონაწილე ყველა პაციენტში ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული ტკივილის სინდრომის ინდივიდუალური გამოვლინებების ინტენსივობის განსაზღვრა განხორციელდა ვალიდირებული რიცხობრივი შეფასების სკალის გამოყენებით (იხ. სურ. 7) მოხდა ტკივილის დაყოფა კატეგორიებად შესაბამისი ქულების მიხედვით: ტკივილის არარსებობა ან უმნიშვნელო ტკივილი (0-3 ქ.), ზომიერი ტკივილი (4-6 ქ.) და ძლიერი ტკივილი (7-10 ქ.).

Numeric Pain Scale Assessment

Name:	Date:
-------	-------

Instructions: Please look at this pain scale below.



What you will do is rate yourself based on the prompts below between 0 to 10, with 0 meaning you feel/felt no pain at all, and 10 meaning you are feeling/felt the worst pain imaginable.

სურ. 7 ტკივილის ინტენსივობის შეფასების სკალა (NRS).

დისმენორეის ინტენსივობის განსაზღვრა

საკვლევ პაციენტებში შეფასდა მენსტრუალური ტკივილის არსებობა და მისი გამოვლინების ასაკი. ასევე შეფასდა მოიხმარდნენ თუ არა პაციენტები ანალგეზიურ საშუალებებს ტკივილის ინტენსივობის შემცირების მიზნით.

დისმენორეის საშუალო ინტენსივობა კვლევის ორივე ჯგუფის პაციენტებში შეფასდა NRS სკალის გამოყენებით ოპერაციამდე და ოპერაციიდან 9 თვის შემდეგ. ლაპაროსკოპიული ჩარევიდან 9 თვის შემდეგ, მენსტრუალური ტკივილის

ინტენსივობის მიხედვით, პაციენტების შეფასება მოხდა ტკივილის შემდეგი კატეგორიების მიხედვით: მსუბუქი მენსტრუალური ტკივილი ან ტკივილის არარსებობა, ზომიერი და ძლიერი დისმენორეა.

მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილისა და დისპარეუნის ინტენსივობის შეფასება

პრეოპერაციულად შეფასდა ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული ქრონიკული ტკივილი მენჯის არეში, რომელიც არ იყო დაკავშირებული მენსტრუაციასთან. კერძოდ განისაზღვრა მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილის ინტენსივობა და პროცენტული მაჩვენებელი. ასევე, ოპერაციამდელი გამოკითხვით, შეფასდა გამოხატული ტკივილის არსებობა სქესობრივი ურთიერთობის დროს. ოპერაციიდან 9 თვის შემდეგ შეფასდა მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილის საშუალო ინტენსივობა.

ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული სხვა სიმპტომები

დეტალური ანამნეზით, პაციენტებში შეფასდა სხვა ორგანოთა სისტემების მხრივ არსებული სიმპტომებიც. განისაზღვრა აღენიშნებოდათ თუ არა პაციენტებს მოვლითი ხასიათის სპაზმური ტკივილები მუცლის არეში, შებერილობა და დიარეა. ასევე შეფასდა უროგენიტალური ტრაქტის სიმპტომები, დიზურიული მოვლენების მიხედვით, რაც გამოიხატებოდა შარდვის გახშირებით და იმპერატიული მოშარდვის სურვილით.

რეპროდუქციული ფუნქციის შეფასება

პაციენტებში მოხდა პირველადი და მეორადი უნაყოფობის შეფასება, ასევე, ორსულობების რაოდენობა და მათი გამოსავალი. მათ შორის მშობიარობის რაოდენობა. დამატებით, პაციენტებში ასევე შეფასდა უნაყოფობის ხანგრძლივობა და ჩატარებული მკურნალობის სახეები.

ენდომეტრიოზის სხვადასხვა ფორმებისა და მცირე მენჯის ღრუში არსებული შეხორცებების შეფასება

ინტრაოპერაციულად შეფასდა ენდომეტრიოზის სხვადასხვა ფენოტიპური გამოვლინებები, ისევე როგორც მცირე მენჯის ღრუში არსებული შეხორცებების არსებობა. ღრმა ენდომეტრიოზთან ერთად ასევე შეფასდა ენდომეტრიოზის თანმხლები სხვადასხვა ფორმები, როგორცაა ზედაპირული პერიტონეალური ენდომეტრიოზი და საკვერცხის ენდომეტრიოზი. ინტრაოპერაციულად განისაზღვრა ენდომეტროიდული ინფილტრატების, ენდომეტრიომების და ზედაპირული ენდომეტროიდულ ჰეტეროტოპიების რაოდენობა, ანატომიური განლაგება, მაკროსკოპული აღწერა და მხარეობის დადგენა.

ენდომეტრიოზის განსხვავებულ ფენოტიპებთან ერთად შეფასდა მცირე მენჯის ღრუში არსებული შეხორცებების ანატომიური მდებარეობა და განისაზღვრა შეხორცებითი პროცესის ხარისხი. შეხორცებითი პროცესის ხარისხის განსაზღვრისთვის გამოყენებული იქნა პერიტონეალური ადჰეზიის ინდექსი (PAI) (Coccolini et al., 2013). აღნიშნული შეფასების სისტემის გამოყენება იძლევა შესაძლებლობას ინტრაპერიტონეალურად, განსაზღვრული მიდამოების მიხედვით, განისაზღვროს პერიტონეალური შეხორცებების ჯამური მაჩვენებელი და შეხორცებითი პროცესის ხარისხი. (იხ. სურ. 8). ინტრაოპერაციულად განისაზღვრა მენჯის ღრუში არსებული ინტრაპერიტონეალური შეხორცებები ხარისხი შემდეგი კატეგორიების მიხედვით:

- 0 ხარისხი (შეხორცებების არარსებობა);
- I ხარისხის შეხორცებითი პროცესი (თხელი, ნაზი შემაერთებელქსოვილოვანი ფენები);
- II ხარისხის შეხორცებითი პროცესი (ძლიერი შეხორცებების არსებობა, რომლების საჭიროებენ ბასრი წესით დისექციას);
- III ხარისხის შეხორცებითი პროცესი (ძლიერ გამოხატული ვასკულარიზირებული შეხორცებები, დაზიანების მაღალი რისკით).

PERITONEAL ADHESION INDEX:



Regions:	Adhesion grade:	Adhesion grade score:
A Right upper	_____	0 No adhesions
B Epigastrium	_____	1 Filmy adhesions, blunt dissection
C Left upper	_____	2 Strong adhesions, sharp dissection
D Left flank	_____	3 Very strong vascularized adhesions, sharp dissection, damage hardly preventable
E Left lower	_____	
F Pelvis	_____	
G Right lower	_____	
H Right flank	_____	
I Central	_____	
L Bowel to bowel	_____	
PAI	<input type="text"/>	

სურ. 8. პერიტონეალური ადჰეზიის ინდექსი (PAI). (Coccolini et al., 2013).

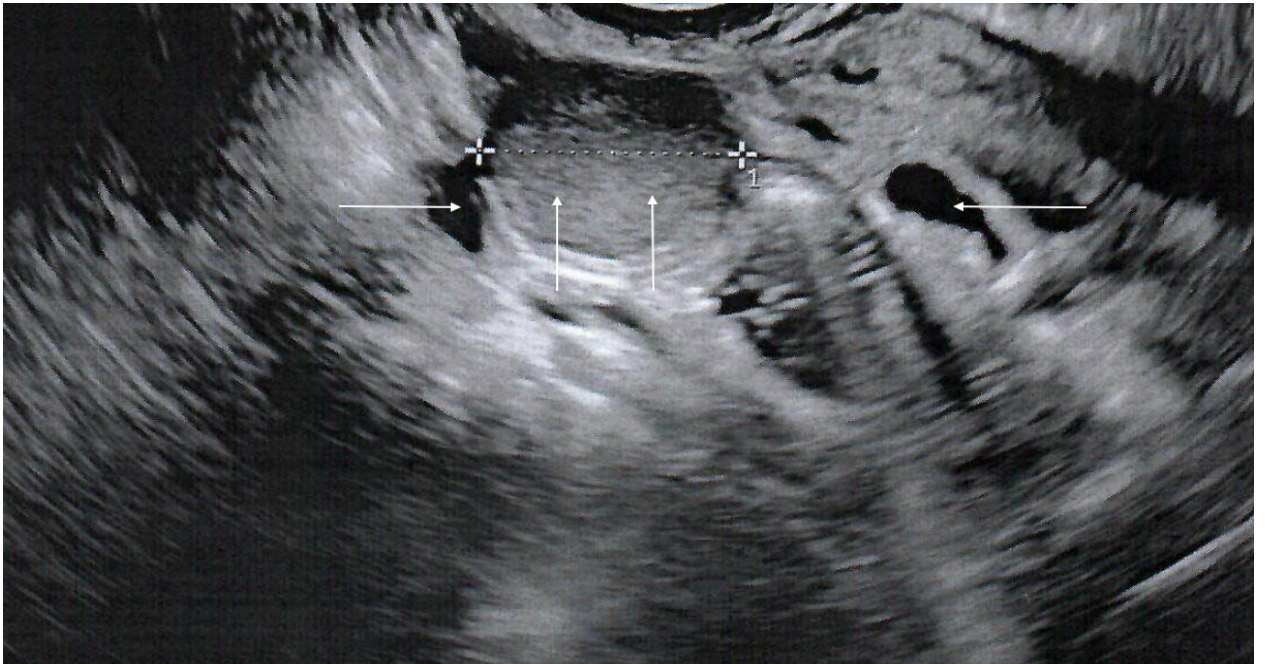
ორსულობის სიხშირე და ვადები

სამიზნე და საკონტროლო ჯგუფებში განისაზღვრა ორსულობის დადგომის მაჩვენებლები ლაპაროსკოპიული ჩარევიდან 9 თვის შემდეგ. ასევე განისაზღვრა ორსულობის დადგომის ვადები ჰორმონული თერაპიისა და ბარიერული კონტრაცეფციის შეწყვეტიდან 6 თვის ინტერვალში.

ინსტრუმენტული კვლევები

ინსტრუმენტული კვლევები მოიცავდა ულტრაბგერით კვლევას (იხ. სურ. 9) (Voluson E8, General Electric USA), საჭიროების შემთხვევაში, ტარდებოდა დამატებითი ინსტრუმენტული კვლევები (კომპიუტერული ტომოგრაფია, მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია).

ოპერაციამდე ტკივილის ლოკალიზაციის და ხასიათის მიხედვით, ასევე ინსტრუმენტულ კვლევებზე დაყრდნობით, წინასწარ განისაზღვრა მოსალოდნელი ლაპაროსკოპიული ოპერაციის მასშტაბი, ქირურგიული ჩარევის ტაქტიკა და ტექნიკა. დეტალური ანამნეზისა და ფიზიკური კვლევის მეთოდების საფუძველზე წინასწარ განისაზღვრა ექსტრაგენიტალური ენდომეტროიდული ჰეტეროტოპიების სავარაუდო გავრცელება ვისცერულ ორგანოებში. ოპერაციის სავარაუდო მასშტაბის განსაზღვრაში



სურ. 9. ექოგრამა: საკვერცხის ენდომეტრიომა (ჰორიზონტალური ისრები) და ღრმა ენდომეტროიდული ინფილტრატები (ვერტიკალური ისრები)

მნიშვნელოვანი იყო ასევე ინსტრუმენტული კვლევებით დადასტურებული ენდომეტრიოზების არსებობის გათვალისწინება. ეს უკანასკნელი, როგორც ზემოთ იქნა აღნიშნული, ხშირად გვხვდება ღრმა ენდომეტრიოზის დროს და წარმოადგენს ენდომეტრიოზის მძიმე ფორმის პროგნოზულ მარკერს.

ლაპაროსკოპიული ქირურგიული ჩარევა

ქირურგიული ჩარევის მასშტაბი მოიცავდა მცირე მენჯის პერიტონეუმის დისექციას ბლაგვი და ბასრი წესით, სტანდარტული ლაპაროსკოპიული ქირურგიული ინსტრუმენტების გამოყენებით, ინფილტრირებული ენდომეტრიოიდული უბნების/კვანძების შემდგომი ამოკვეთით, რომელიც მონოდებულია ESGE, ESHRE და WES სამუშაო ჯგუფის მიხედვით 2020 წლიდან (Working group of ESGE, ESHRE, and WES, 2020). ლაპაროსკოპიული ოპერაციების დროს გამოიყენებოდა სამედიცინო კომპანია KARL STORZ-ის მიერ წარმოებული ენდოსკოპი (KARL STORZ-ENDOSCOPE) და ლაპაროსკოპიული ქირურგიული ინსტრუმენტები. ზოგადი ენდოტრაქეული გაუტკივარების ქვეშ, დორსალური ლითოტომიის მდგომარეობაში, თავდაპირველად კეთდებოდა დაახლ. 1სმ სიგრძის განაკვეთი ჭიპის ზემოთ და ვერეშის ნემსით მყარდებოდა პნევმოპერიტონეუმი 15მმ ვწყ. სვ. წნევის პირობებში. პირველი ტროაკარით მუცლის ღრუში შესვლის შემდეგ, 0⁰-იანი ენდოსკოპის კონტროლით, სტანდარტული განლაგებით ხდებოდა 3 დამატებითი ტროაკარის ჩადგმა. კერძოდ, 2 ტროაკარი იდგმებოდა მარჯვენა და მარცხენა თეძოს წინა ზედა წვეტიდან დაახლ. 2სმ-ით ზემოთ და მედიალურად, ხოლო 1 ტროაკარი მუცლის შუა ხაზზე ჭიპიდან 5-7სმ-ით ქვემოთ. ოპერაციის მსვლელობისას თავდაპირველად ხდებოდა ყველა მნიშვნელოვანი ორგანოსა და ანატომიური სტრუქტურის იდენტიფიკაცია და ენდომეტრიოიდული ინფილტრატების მდებარეობის დადგენა. დაზიანებების იდენტიფიკაცია ხდებოდა ენდომეტრიოზისთვის დამახასიათებელი ნიშნებით როგორცაა შეხორცებითი ჭიმები, ფიბროზული კერები, ანატომიური ცვლილებები, გამკვრივებული ქსოვილები და ინფილტრატები, დამახასიათებელი მუქი წერტილების არსებობა, ჰემორაგიული შიგთავსის მქონე ცისტური სტრუქტურები და ა.შ. თავდაპირველად ხორციელდებოდა ენდომეტრიოზით გამოწვეული შეხორცებების გათიშვა და მცირე მენჯის ნორმალური ანატომიის აღდგენა, რომლის შემდგომაც ხდებოდა დაზიანებული უბნების გამონთავისუფლება და გამოყოფა დისექციის საშუალებით. ოვარიოპექსიის, სამვილოსნოს მანიპულატორისა და სხვა დამხმარე საშუალებების გამოყენებით ხდებოდა საოპერაციო ველის მაქსიმალური ექსპოზიცია. ოპერაციის მასშტაბი ძირითადად მოიცავდა დუგლასის ფოსოს, პარარექტული სივრცის და მენჯის ლატერალური კედლების პერიტონეუმის დისექციას ბლაგვი და ბასრი წესით,

ბიპოლარული კოაგულაციის საშუალებით, პერიტონეუმის ფურცლის ჩაშრევებას, შარდსანვეთის იდენტიფიცირებას და გამოყოფას ინფილტრირებული უბნების საბოლოო ამოკვეთით. ამოკვეთილი ენდომეტროიდული ინფილტრატები იგზავნებოდა ჰისტომორფოლოგიურ ლაბორატორიაში კვლევაზე.

ხშირ შემთხვევებში, ინფილტრატის მდებარეობიდან გამომდინარე, შარდსანვეთის და ჰიპოგასტული ნერვის (გამოეყოფა ქვედა ჰიპოგასტრულ წნულს) დაზიანების პრევენციის მიზნით, ხდებოდა პოტენციური სივრცეების გახსნა. ასეთ ანატომიურ სივრცეებს მიეკუთვნება მედიალური პარარექტული სივრცე (ე.წ. „Okabayashi“-ს სივრცე) და ლატერალური პარარექტული სივრცე (ე.წ. „Latzko“-ს სივრცე).

სტატისტიკური ანალიზი

სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა აღწერილობითი და ინფერენციული მეთოდების გამოყენებით. კვლევის მონაცემები დამუშავდა სტატისტიკური ანალიზის პროგრამით SPSS 24.0 (Statistical Package for Social Sciences, version 24). მონაცემების აღწერის მიზნით რაოდენობრივი ცვლადებისთვის გამოყენებული იყო სიხშირეთა პროცენტული განაწილება, საშუალო არითმეტიკული, სტანდარტული გადახრა, კროსტაბულაცია, კოლმოგოროვ-სმირნოვის ტესტი (განაწილების ნორმალურობის შესამოწმებლად). კატეგორიული ცვლადები წარმოდგენილია პროცენტებით. კატეგორიულ ცვლადებს შორის ასოციაციის დადგენის მიზნით გამოყენებული იყო X^2 ტესტი. კერძოდ, კვლევის სამიზნე და საკონტროლო ჯგუფებს ანალგეზიური საშუალებების გამოყენების, ორსულობის მაჩვენებლების, ენდომეტრიოზის სხვადასხვა ფორმებისა და მცირე მენჯის ღრუში არსებული შეხორცებების სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავების გამოვლენის მიზნით, გამოყენებული იყო X^2 ტესტი. *T* ტესტი დამოუკიდებელი ჯგუფებისთვის იყო გამოყენებული სამიზნე და საკონტროლო ჯგუფებს შორის ჰირსუტული რიცხვის საშუალო მაჩვენებლის, სხეულის მასის ინდექსის საშუალო მაჩვენებლის, მენარქეს საშუალო ასაკის, დისმენორეის და მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილის საშუალო ინტენსივობის მაჩვენებლების სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავების დასადგენად. თითოეული საკვლევი ჯგუფში დისმენორეის და მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილის საშუალო ინტენსივობის შემცირების

სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება, ლაპაროსკოპიულ ჩარევამდე და ჩარევიდან 9 თვის შემდეგ, განისაზღვრა *t* ტესტით შეწყვილებული ჯგუფებისთვის. Power 0.8, α -დონის რისხვითი მნიშვნელობა განისაზღვრა 0.05 , P value <0.05.

IV. კვლევის ეთიკის საკითხები

კვლევის ჩატარებაზე მიღებულია კლინიკა „კარაჰს მედლაინი“-ს ეთიკური კომისიის თანხმობა (ოქმი N 2, 04.03.2020).

კვლევაში მონაწილე ყველა პირი წინასწარ იქნა ინფორმირებული, განემარტათ კვლევის არსი და მიზანი და მიღებულ იყო წერილობითი ინფორმირებული თანხმობა კვლევაში მონაწილეობაზე.

V. კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი

კვლევაში მონაწილე პაციენტების ზოგადი დახასიათება

კვლევაში მონაწილე ღრმა ენდომეტრიოზის მქონე 88 პაციენტიდან ღრმა ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული უნაყოფობით, გაანალიზებული იყო 85 პაციენტის მონაცემები, მას შემდეგ რაც კვლევას გამოეთიშა 3 პაციენტი. აღნიშნულმა პაციენტებმა უარი განაცხადეს კვლევაში მონაწილეობის გაგრძელებაზე. შესაბამისად, სამიზნე ჯგუფი შეადგინა 44-მა პაციენტმა, ხოლო საკონტროლო ჯგუფი 41-მა პაციენტმა ღრმა ენდომეტრიოზით. პაციენტების ასაკის საშუალო მაჩვენებელი შეადგენდა 31.01 ± 4.57 წელს, რომელიც მერყეობდა 18-დან 38 წლამდე. კვლევის სამიზნე ჯგუფის საშუალო ასაკი შეადგენდა 31.25, რომელიც სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა საკონტროლო ჯგუფის შესაბამისი მაჩვენებლისგან – 30.76 ($p = 0.622$).

კვლევის ორივე გაერთიანებულ ჯგუფში მონაწილე პაციენტებიდან 58 პაციენტს აღენიშნებოდა სხეულის მასის ნორმალური ინდექსი, რაც შეადგენდა 68.2%-ს. პაციენტების 10.6%-ს აღენიშნებოდა წონის დეფიციტი. რაც შეეხება ჭარბ წონას და სიმსუქნეს, მათმა ჯამურმა პროცენტულმა მაჩვენებელმა შეადგინა 21.2%. სამიზნე ჯგუფის პაციენტების მედიანური სხეულის მასის ინდექსი იყო 21.3, ხოლო საკონტროლო ჯგუფის პაციენტების – 21.0, შესაბამისად, ჯგუფებს შორის სხეულის მასის

ცხრ. 3. ღრმა ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტების სხეულის მასის ინდექსი.

დაზიანების მდებარეობა	სამიზნე ჯგუფი (n = 44)	საკონტროლო ჯგუფი (n = 41)
სხეულის მასის ინდექსის დეფიციტი (n/%) ($<18.5 \text{ კგ/მ}^2$)	4 (9.1%)	5 (12.2%)
სხეულის მასის ნორმალური ინდექსი (n/%) ($18.5 - 24.99 \text{ კგ/მ}^2$)	31 (70.5%)	27 (65.9%)
ჭარბი წონა/სიმსუქნე (n/%) ($\geq 25 \text{ კგ/მ}^2$)	10 (22.7%)	8 (19.5%)

n (%)

ინდექსის საშუალო მაჩვენებლები სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისგან ($p = 0.322$). სხეულის მასის ინდექსის მიხედვით კვლევაში მონაწილე პაციენტები გადანაწილდა შემდეგ კატეგორიებად: <18.5 კგ/მ² ($n = 9$), $18.5-24.99$ ($n = 58$), ≥ 25 ($n = 18$).

დერმატოპათიები

სამიზნე ჯგუფში ჰირსუტული რიცხვის საშუალო მაჩვენებელმა ფერიმან-გალვეის მოდიფიცირებული სკალით შეადგინა 4.2 ± 3.1 , ხოლო საკონტროლო ჯგუფში 4.0 ± 3.2 . ჯგუფები სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისგან ($p = 0.423$) (იხ. ცხრ. 4).

აკნე ინახა კვლევაში მონაწილე პაციენტების 8.2%-ში, რაც მოიცავდა 7 პაციენტს. აქედან, 5 პაციენტში ინახა მსუბუქი, ხოლო 2 პაციენტში საშუალო სიმძიმის აკნე. პაციენტებში მძიმე კატეგორიის აკნე არ იქნა გამოვლენილი.

ცხრილი 4. დერმატოპათიების გამოვლინება ჯგუფების მიხედვით.

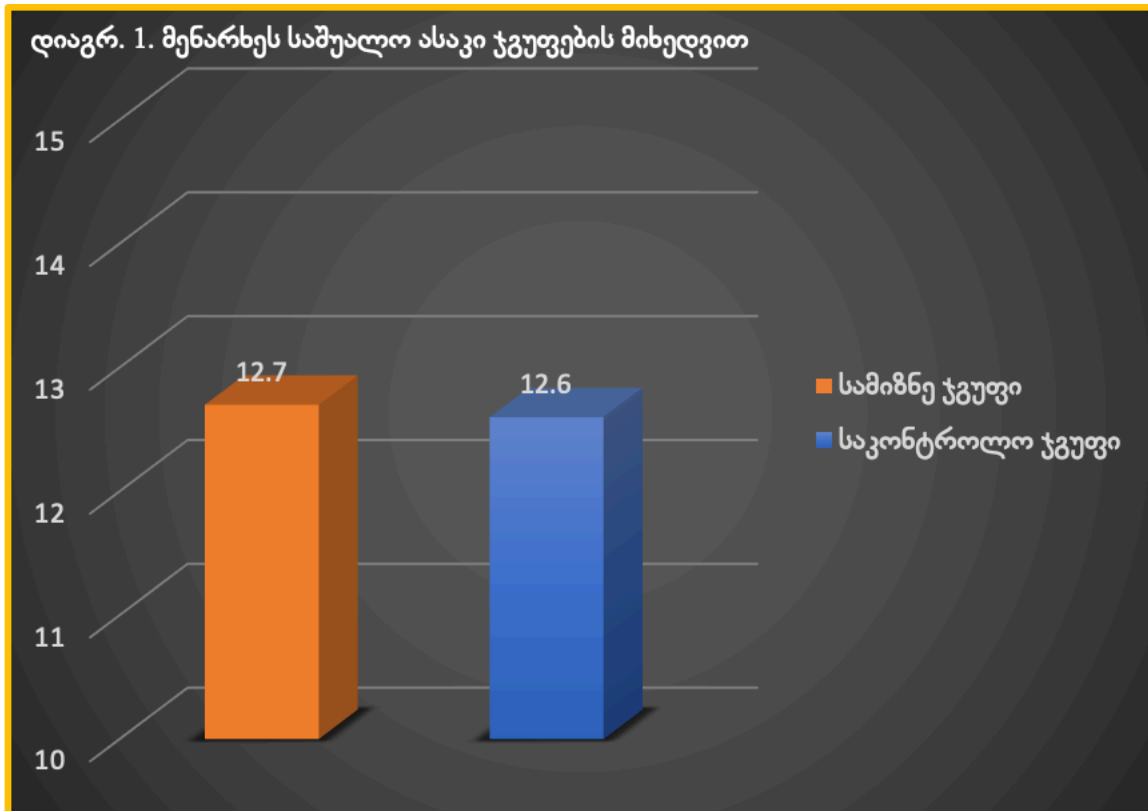
დერმატოპათიები	სამიზნე ჯგუფი	საკონტროლო ჯგუფი	p
ჰირსუტული რიცხვის საშუალო მაჩვენებელი	4.2 ± 3.1	4.0 ± 3.2	0.423
მსუბუქი და საშუალო ხარისხის აკნე	3	4	n/a
სტრიები	7 (15.9%)	5 (12.2%)	> 0.05
შავი აკანტოზი და ალოპეცია	0	0	

n (%), Mean \pm SD, SD, სტანდარტული გადახრა

სტრიები იქნა ნანახი პაციენტების 14.1%-ში, რაც ჯამში შეადგენდა 12 პაციენტს. ალოპეციისა და შავი აკანტოზის შემთხვევები არ გამოვლინდა კვლევაში მონაწილე არცერთ პაციენტში.

მენსტრუალური ფუნქცია

კვლევის სამიზნე და საკონტროლო ჯგუფებში შეფასდა მენარხეს ასაკი. მენარხეს საშუალო ასაკმა სამიზნე ჯგუფში შეადგინა 12.7 ± 1.5 , ხოლო საკონტროლო ჯგუფში 12.6 ± 1.6 . მენარხეს საშუალო ასაკის მაჩვენებლები ჯგუფების მიხედვით სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისგან ($P > 0.05$). (იხ. დიაგრ. 1).



კვლევის ორივე გაერთიანებულ ჯგუფში პაციენტების 89.4%-ს ($n = 76$) აღენიშნებოდა ნორმალური ხანგრძლივობის მენსტრუალური ციკლი ($\geq 24 - \leq 38$ დღე). პაციენტების 5.9%-ს ($n = 5$) აღენიშნებოდა 24 დღეზე ნაკლები ხანგრძლივობის მენსტრუალური ციკლი. 38 დღეზე მეტი ხანგრძლივობის მენსტრუალური ციკლი იქნა ნანახი პაციენტების 4.7%-ში ($n = 4$). აღსანიშნავია, რომ საკვლევ პაციენტებში ამენორეა არ გამოვლინდა არცერთ შემთხვევაში (იხ. ცხრ. 5).

მენსტრუალური ციკლის ხანგრძლივობასთან დაკავშირებული დარღვევების გამოვლინების საშუალო ასაკმა კვლევაში მონაწილე ორივე გაერთიანებულ ჯგუფში შეადგინა 14.3 წელი.

კვლევაში მონაწილეთა 82.4%-ს ($n = 70$) აღენიშნებოდა რეგულარული

მენსტრუალური ციკლი, მაშინ როდესაც პაციენტების 17.6%-ში (n = 15) გამოვლინდა არარეგულარული მენსტრუალური ციკლის არსებობა. აქედან, შემთხვევათა 46.7% (n = 7) მოდიოდა სამიზნე ჯგუფის პაციენტებზე, ხოლო დანარჩენი წილი კვლევის საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებზე - 53.3% (n = 8).

ცხრ. 5. მენსტრუალური ციკლის ხანგრძლივობა გამოკვლეულ პაციენტებში.

მენსტრუალური ციკლის ხანგრძლივობა	პროცენტული მაჩვენებელი % (n)
ნორმალური მენსტრუალური ციკლის ხანგრძლივობა ($\geq 24 - \leq 38$ დღე)	89.4% (n = 76)
მენსტრუალური ციკლის ხანგრძლივობა < 24 დღე	5.9% (n = 5)
მენსტრუალური ციკლის ხანგრძლივობა > 38 დღე	4.7% (n = 4)

% (n)

რაც შეეხება მენსტრუაციის ხანგრძლივობას, საკვლევი პაციენტების 85.9%-ში (n = 73) იგი შეესაბამებოდა ნორმას და არ იყო ჭარბი (≤ 8 დღე). პაციენტების 14.1%-ს (n = 12) აღენიშნებოდა ჭარბი და/ან გახანგრძლივებული მენსტრუაცია რეგულარული მენსტრუალური ციკლის ფონზე.

ორსულობის სიხშირე და ვადები

სამიზნე და საკონტროლო ჯგუფებში განისაზღვრა ორსულობის მაჩვენებლები. კლინიკურ ორსულობათა სიხშირე აღმოჩნდა სტატისტიკურად სარწმუნოდ უფრო მაღალი იმ პაციენტებში, რომლებსაც ლაპაროსკოპიული მკურნალობის შემდეგ დაენიშნათ დიენოგესტი (47.7%, n = 21) იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებსაც ჩაუტარდათ მხოლოდ ქირურგიული ჩარევა (22.0%, n = 9), ლაპაროსკოპიული ჩარევიდან 9 თვის შემდეგ (p= 0.013) (იხ. ცხრ. 6, დიაგრ. 2).

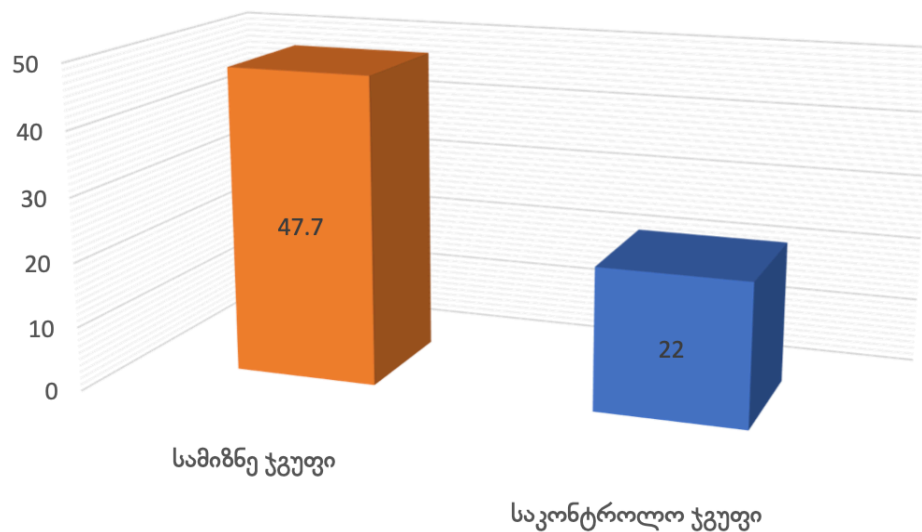
ასევე, გაანალიზებული იყო საკვლევი ჯგუფებში ორსულობის დადგომის ვადები. პაციენტებში, რომლებსაც პოსტოპერაციულად უტარდებოდათ მკურნალობა დიენოგესტით, ორსულობა დადგა სარწმუნოდ უფრო ადრე ვადებში იმ პაციენტებთან შედარებით, რომელთაც ჩაუტარდათ მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობა (იხ. ცხრ. 7). სპონტანური ორსულობა იყო სარწმუნოდ უფრო ხშირი სამიზნე ჯგუფში

ცხრ. 6. ორსულობის მაჩვენებლები ოპერაციული მკურნალობიდან 9 თვის შემდეგ

	n	საშუალო ასაკი ± SD	ორსულობის მაჩვენებელი
სამიზნე ჯგუფი	44	31.25 (SD 4.1)	21 (47.7%)
საკონტროლო ჯგუფი	41	30.76 (SD 5.07)	9 (22.0%)
<i>p</i>	n/a	0.622	0.013

n (%), Mean ± SD, *t* test, χ^2 ტესტი, SD.

დიაგრ. 2 ორსულობის მაჩვენებლები ოპერაციული მკურნალობიდან 9 თვის შემდეგ (%)



საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, ჰორმონული მკურნალობისა და ბარიერული კონტრაცეფციის შეწყვეტიდან პირველი 3 თვის ვადაში ($p < 0.05$). კერძოდ, უნაყოფო პაციენტებში ღრმა ენდომეტრიოზით, რომელთაც ჩაუტარდათ კომბინირებული ქირურგიული და ჰორმონული მკურნალობა, ჰორმონული თერაპიისა და კონტრაცეფციის შეწყვეტიდან პირველი სამი თვის ვადაში ორსულობა დადგა 14

პაციენტში, იმ პაციენტებისგან განსხვავებით რომელთაც ჩაუტარდათ მხოლოდ ქირურგიული ოპერაცია, სადაც არცერთ შემთხვევაში არ დადგა ორსულობა. ორსულობის დაგომის მსგავსი სიხშირე ინახა ორივე ჯგუფში ჰორმონული თერაპიისა და კონტრაცეფციის შეწყვეტიდან 3 თვის შემდეგ. 7 ორსულობა დადგა სამიზნე ჯგუფში, ხოლო 9 ორსულობა საკონტროლო ჯგუფში.

ცხრ. 7. ორსულობის მაჩვენებელი დინამიკაში ჯგუფების მიხედვით ჰორმონული მკურნალობისა და ბარიერული კონტრაცეფციის შეწყვეტიდან 6 თვის შემდეგ

ორსულობის მაჩვენებელი თვეების მიხედვით	n	1	2	3	4	5	6	სულ
სამიზნე ჯგუფი	44	5 (11.3%)	4 (9.0%)	5 (11.3%)	4 (9.1%)	1 (2.2%)	2 (4.5.1%)	21 (47.7%)
საკონტროლო ჯგუფი	41	0	0	0	4 (9.7%)	3 (7.3%)	2 (4.9%)	9 (22.0%)
სულ	85	5	4	5	8	4	4	30
<i>P</i>								0.013

n (%).

ენდომეტრიოზითან დაკავშირებული სხვა სიმპტომები

დეტალური ანამნეზით, ჩვენ მიერ გამოკვლეულ პაციენტებში ღრმა ენდომეტრიოზით, ასევე გამოვლინდა სიმპტომები სხვა ორგანოთა სისტემების მხრივაც. კერძოდ, 13 პაციენტს (15.3%) აღენიშნებოდა მოვლითი ხასიათის სპაზმური ტკივილები მუცლის არეში, შებერილობა და დიარეა, რომელიც შეესაბამებოდა გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომისთვის დამახასიათებელ სიმპტომებს. კვლევის სამიზნე ჯგუფში კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის სიმპტომები აღენიშნებოდა 8 პაციენტს. აღნიშნული სიმპტომები ინახა საკონტროლო ჯგუფის 5 პაციენტში.

რაც შეეხება უროგენიტალური ტრაქტის სიმპტომებს, დიზურიული მოვლენები აღენიშნებოდა კვლევაში მონაწილე 21 პაციენტში (24.7%), რაც გამოიხატებოდა შარდვის გახშირებით და იმპერატიული მოშარდვის სურვილით. დიზურიული

მოვლენები გამოვლინდა სამიზნე ჯგუფის 9 პაციენტში. საკონტროლო ჯგუფში უროგენიტალური ტრაქტის სიმპტომები გამოვლინდა 11 პაციენტში.

რეპროდუქციული ფუნქცია

პირველადი უნაყოფობის ბევრად უფრო მაღალი პროცენტული მაჩვენებელი გამოვლინდა ღრმა ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში მეორად უნაყოფობასთან შედარებით. კერძოდ, ღრმა ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში პირველადი უნაყოფობის პროცენტული მაჩვენებელი იყო 57.6% (n = 49), მაშინ როდესაც მეორადი უნაყოფობის შესაბამისმა მაჩვენებელმა შეადგინა 31.8% (n = 27). ღრმა ენდომეტრიოზის დროს, ერთხელ ან მეტჯერ ნამშობიარევი პაციენტების ხვედრითმა წილმა შეადგინა 28.2% (n = 24). ღრმა ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტების 35.6% არ იყო ნამშობიარევი. როგორც პირველადი, ასევე მეორადი უნაყოფობის საშუალო ხანგრძლივობამ სამიზნე ჯგუფში შეადგინა 37.5 თვე, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში - 38.1 თვე. ყველა პაციენტს, როგორც პირველადი, ასევე მეორადი უნაყოფობით უმედეგოდ ჰქონდა ჩატარებული გამოკვლევები და მკურნალობა სხვადასხვა სამედიცინო დანესებულებებში. უნაყოფობის მიზეზად ენდომეტრიოზის მძიმე ფორმებზე ეჭვის არსებობის გამო მომართეს ჩვენს კლინიკას ქირურგიული მკურნალობისთვის.

ენდომეტრიოზის სხვადასხვა ფორმები და მცირე მენჯის ღრუში არსებული შეხორცებები

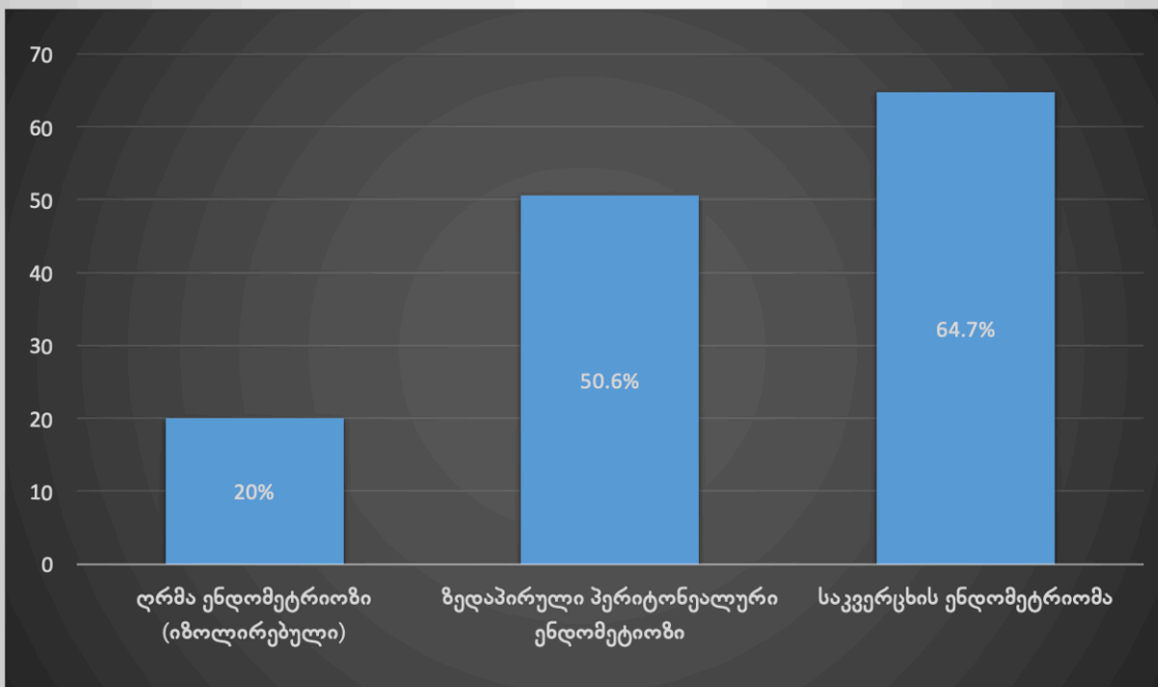
ღრმა ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში ლაპაროსკოპიულ ჩარევას ჰქონდა როგორც დიაგნოსტიკური, ასევე სამკურნალო მიზნები. ფასდებოდა როგორც ღრმა ენდომეტრიოზის არსებობა, ასევე თანმხლები ენდომეტრიოზის სხვადასხვა ფორმები და მცირე მენჯის ღრუში არსებული შეხორცებები, რომლებიც ინვევენ შიგნითა სასქესო ორგანოების ანატომიის შეცვლას. კვლევის სამიზნე და საკონტროლო ჯგუფები სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისგან ენდომეტრიოზის სხვადასხვა ფორმებისა და მცირე მენჯის ღრუში არსებული შეხორცებების სიხშირეთა პროცენტული განაწილების მიხედვით (იხ. ცხრ. 8, დიაგრ. 3).

ცხრ.8. ასაკის, ენდომეტრიოზის სხვადასხვა ფორმებისა და მცირე მენჯის ღრუში არსებული შეხორცებების სიხშირეთა პროცენტული განაწილება ჯგუფებში

კვლევის მონაწილეთა მახასიათებლები	ჯგუფი 1 (n-44)	ჯგუფი 2 (n-41)	სულ (n-85)	P
საშუალო ასაკი ± SD	31.25 ± 4.1	30.76 ± 5.07	31.01 ± 4.57	0.622
ღრმა ენდომეტრიოზი (იზოლირებული ფორმა)	8 (18.2%)	9 (22.0%)	17 (20%)	0.664
ზედაპირული პერიტონეალური ენდომეტრიოზი	23 (52.3%)	20 (48.8%)	43 (50.6%)	0.748
საკვერცხის ენდომეტრიოზი	28 (63.6%)	27 (65.9%)	55 (64.7%)	0.831
შეხორცებები მცირე მენჯის ღრუში	22 (50.0%)	17 (41.5%)	39 (45.9%)	0.430

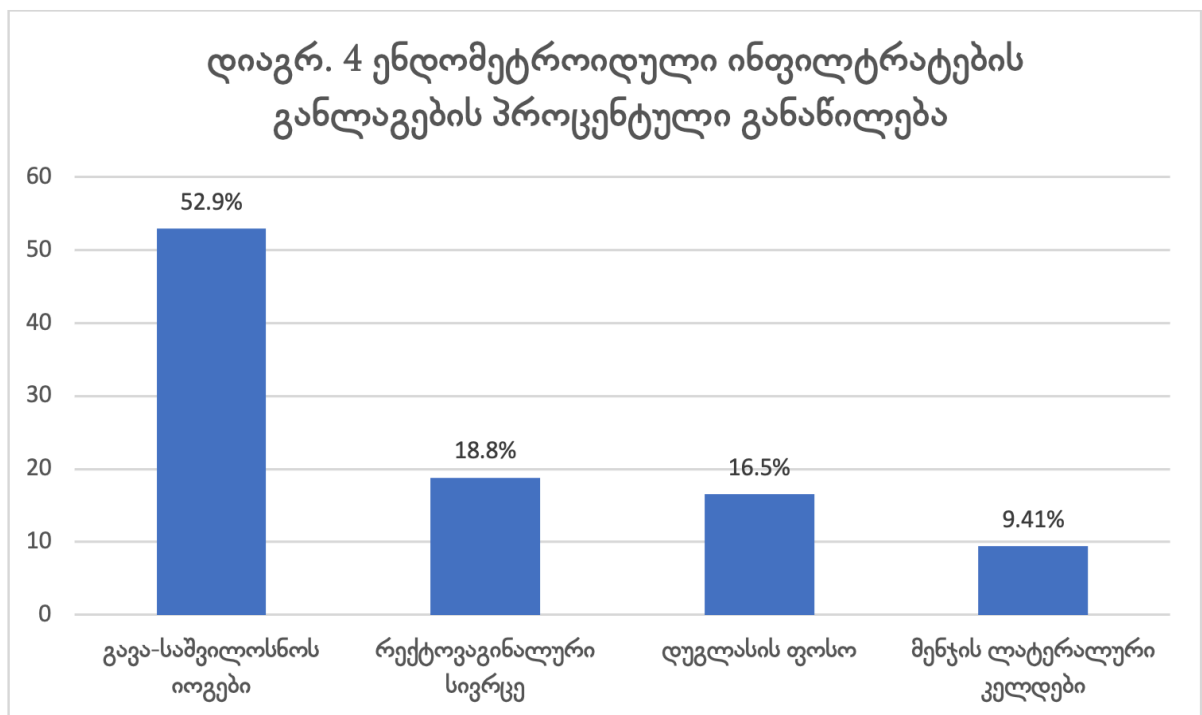
n (%), Mean ± SD, t test, χ² ტესტი, SD, სტანდარტული გადახრა.

დიაგრ. 3 ღრმა ენდომეტრიოზის და ენდომეტრიოზის სხვადასხვა ფენოტიპის პროცენტული განაწილება



კვლევაში ჩართული გაერთიანებული სამიზნე და საკონტროლო ჯგუფის 85 პაციენტიდან, 17 პაციენტში იქნა ნანახი ღრმა ენდომეტრიოზის იზოლირებული შემთხვევა, რაც შეესაბამება პაციენტების 20%-ს. სამიზნე და საკონტროლო ჯგუფებს

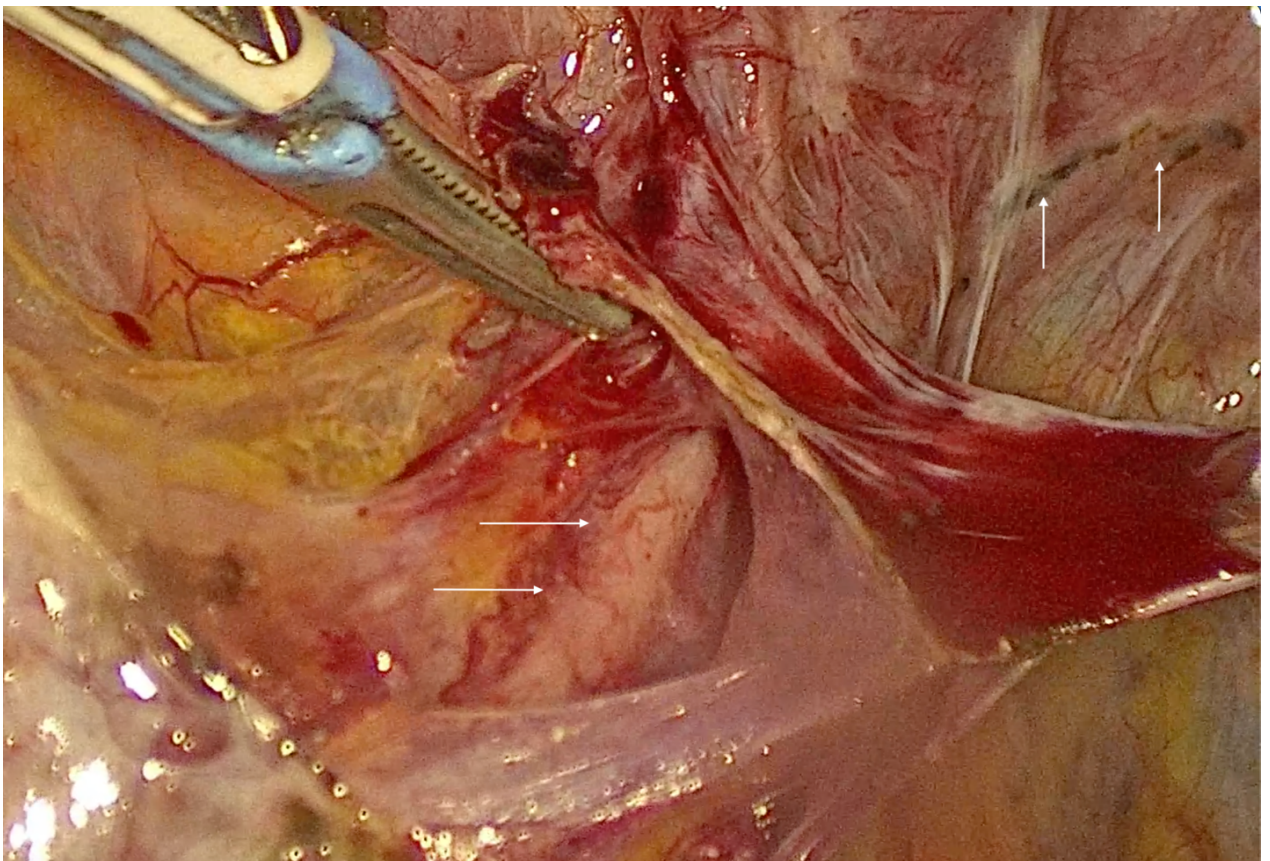
შორის იზოლირებული ღრმა ენდომეტრიოზის გავრცელების სიხშირის მიხედვით სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ იქნა ნანახი ($p = 0.664$) (იხ. ცხრ. 8). სხვა შემთხვევებში, ღრმა ენდომეტრიოზი ასოცირებდა ენდომეტრიოზის სხვა ფენოტიპებთან და მენჯის ღრუს სინეციებთან. ენდომეტროიდული ინფილტრატების საშუალო რაოდენობამ კვლევის ორივე ჯგუფში ერთად შეადგინა 2.1 ± 0.4 . ოპერაციის მსვლელობის დროს გამოვლენილი ენდომეტროიდული ინფილტრატები შემთხვევათა 52.9%-ში ($n = 45$) ინახა გავა-საშვილოსნოს იოგებზე, მათ შორის 40.0% ($n = 18$) ბილატერალური განლაგებით. ლაპაროსკოპიული ოპერაციის დროს



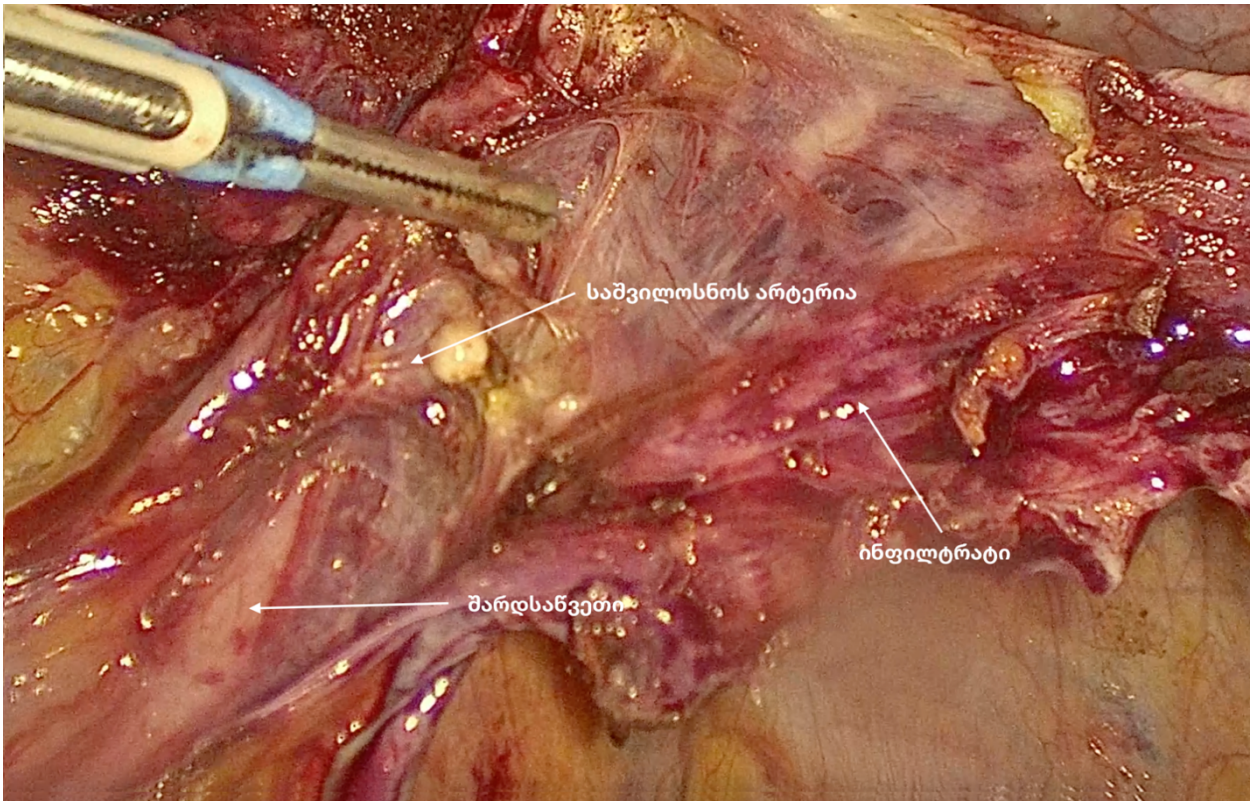
ენდომეტროიდული ინფილტრატების გავრცელების სიხშირით, რეტოპერიტონალურ სივრცეში არსებული ენდომეტროიდული ინფილტრატების პროცენტულმა მაჩვენებელმა შეადგინა 18.8% ($n = 16$). ლაპაროსკოპიული რევიზიით, ღრმა ინფილტრირებული კერები ანატომიურად ასევე ხშირად იქნა გამოვლენილი დუგლასის ფოსოში და მენჯის ლატერალურ კვდლებზე. მათ შორის, შემთხვევათა 16.5%-ში ($n = 14$) დუგლასის ფოსოში, ხოლო შემთხვევათა 9.41%-ში ($n = 8$) მენჯის ლატერალურ კვდლებზე (იხ. დიაგრ. 4).

ვიზუალური იდენტიფიკაციის შემდეგ, მდებარეობის შესაბამისად, ხდებოდა დუგლასის ფოსოს პერიტონეუმის ფურცლის, პარარექტული სივრცის და/ან მენჯის

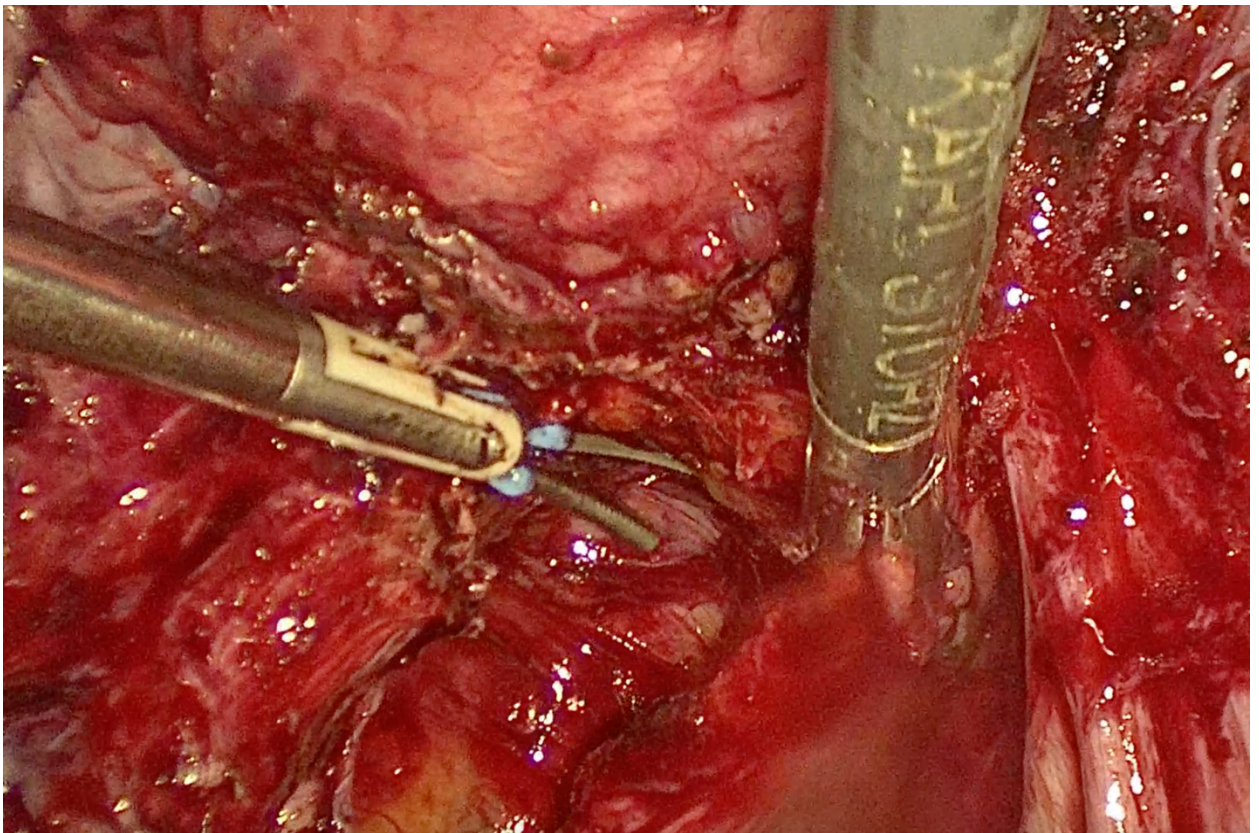
ლატერალური კედლის პერიტონეუმის გახსნა და დისექცია ბლაგვი და ბასრი წესით. ბიპოლარული ინსტრუმენტის გამოყენებით ხდებოდა დაზიანებული უბნების გამონთავისუფლება და იზოლირება ინფილტრირებული უბნების შემდგომი ამოკვეთით. მენჯის ლატერალურ კედელზე ღრმა ენდომეტროიდული ინფილტრატის არსებობის შემთხვევაში, ოპერაციის მსვლელობისას, ხშირად ხდებოდა შარდსანვეთის და საშვილოსნოს არტერიის იდენტიფიცირება და გამოყოფა (იხ. სურ. 10 და 11) საოპერაციო ველის მაქსიმალური ექსპოზიციის მიზნით ხშირად ხორციელდებოდა ოვარიოპექსია, საშვილოსნოს მანიპულატორისა და სხვა დამხმარე საშუალებების გამოყენება. ენდომეტროიდული ინფილტრატების განლაგებიდან გამომდინარე, დაზიანების პრევენციის მიზნით, საჭიროების შემთხვევაში, ხდებოდა პოტენციური სივრცეების გახსნა (ჰიპოგასტრული ნერვი, შარდსანვეთი) ასეთ პოტენციურ სივრცეებს მიეკუთვნებოდა მედიალური და ლატერალური პარარექტული სივრცე (იხ. სურ. 12).



სურ. 10. პერიტონეუმის დისექცია, შარდსანვეთის იდენტიფიცირება და გამოყოფა (ჰორიზონტალური ისრები). დისექცია იწყება ინფილტრატისგან თავისუფალი უბნიდან.



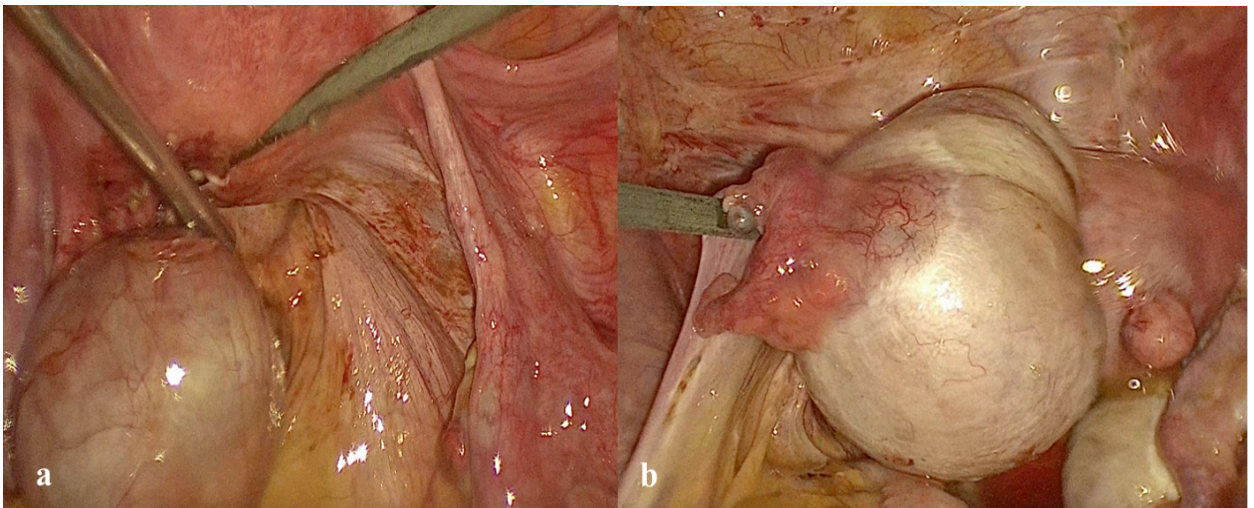
სურ. 11. ენდომეტრიოიდული ინფილტრატის გამონთავისუფლება და გამოყოფა დისექციის გზით.



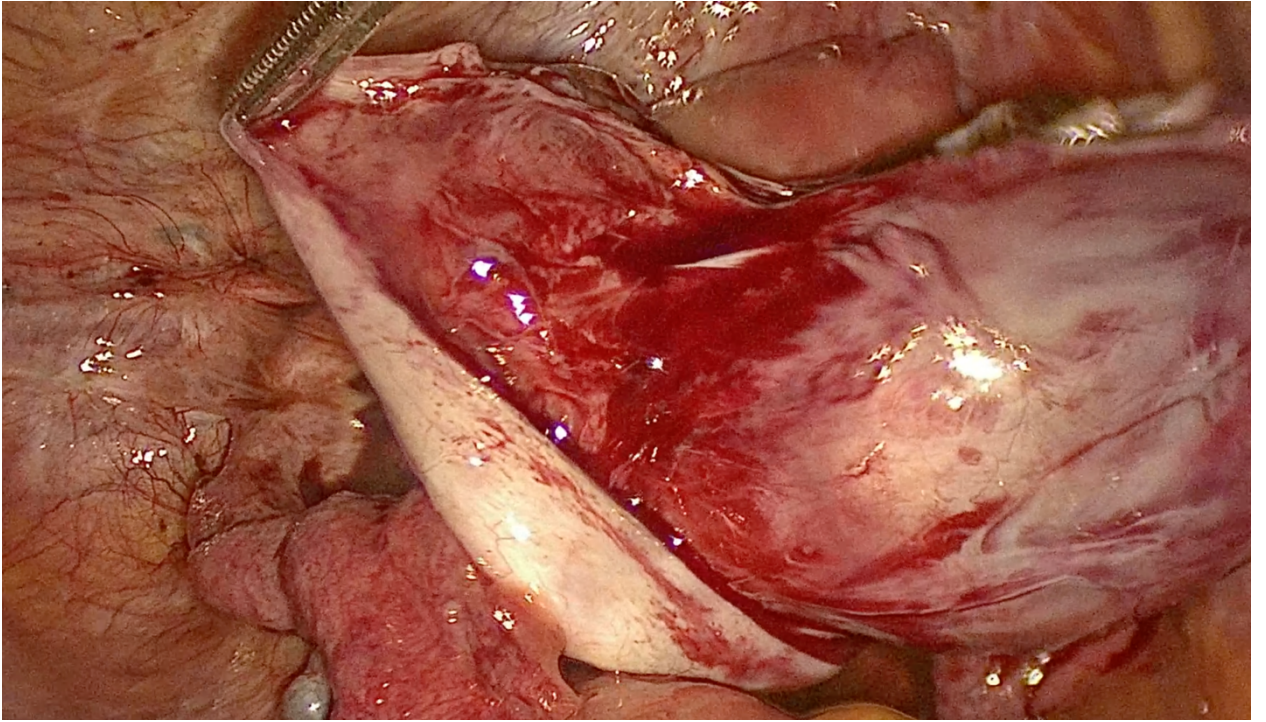
სურ. 12. პარარეფტული სივრცის დისექცია.

ღრმა ენდომეტრიოზის შემთხვევებში გამოვლინდა ენდომეტრიოზის სხვა ფორმებიც. კვლევაში მონაწილე პაციენტების 64.7%-ს დაუდგინდა თანმხლები

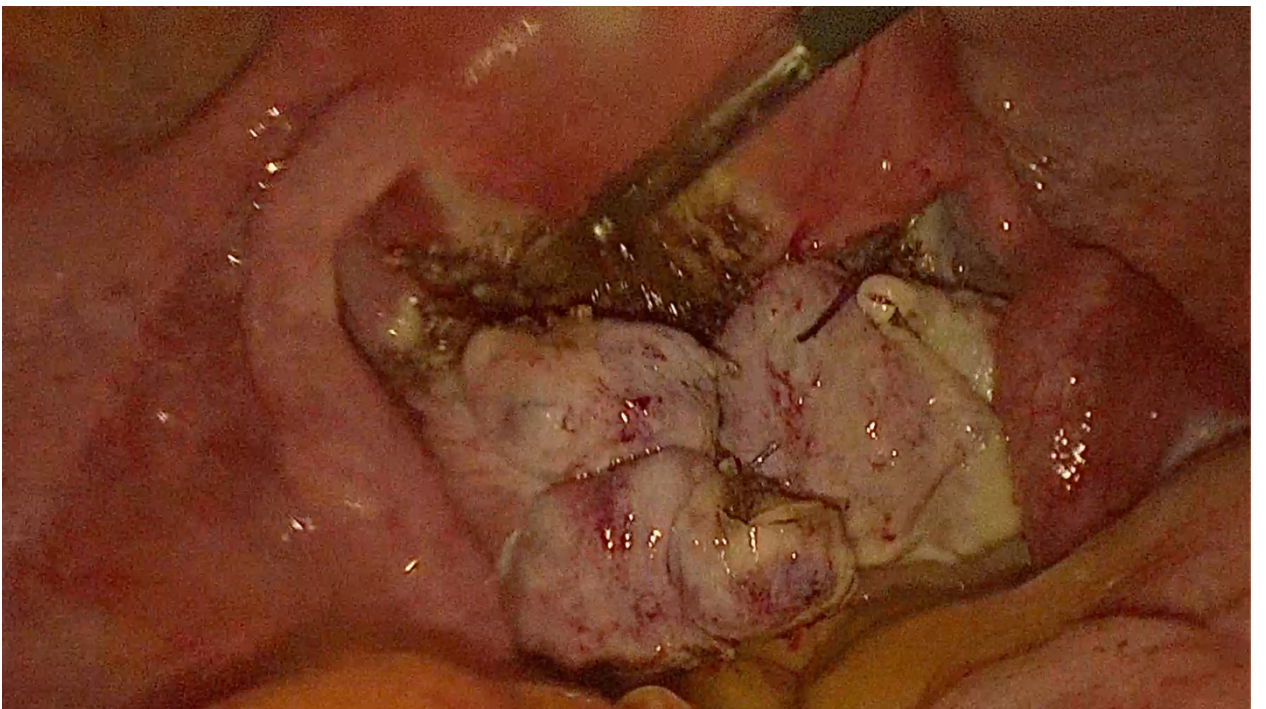
ცალმხრივი ან ორმხრივი საკვერცხის ენდომეტრიომა (იხ. სურ. 13). აქედან, ცალმხრივი საკვერცხის ენდომეტრიომა ნანახი იქნა შემთხვევათა 76.4%-ში. აქედან, მარჯვენამხრივი ენდომეტრიომები ინახა შემთხვევათა 58.4%-ში, მაშინ როცა აღნიშნული მაჩვენებელი ბევრად დაბალი იყო ენდომეტრიომის მარჯვენამხრივი მდებარეობისას -41.8%, შესაბამისად. რაც შეეხება ორმხრივ საკვერცხის ენდომეტრიოიდულ კისტას იგი ნანახი იქნა შემთხვევათა 43.8%-ში. ენდომეტრიომების სიხშირეთა პროცენტული განაწილებით, კვლევის სამიზნე და საკონტროლო ჯგუფები სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისგან ($p = 0.831$) (იხ. ცხრ. 8). ენდომეტრიომების საშუალო ზომა შემთხვევათა 87.1%-ში აღემატებოდა 4სმ-ს. ლაპაროსკოპიული რევიზიის შემდეგ, თანმხლები ენდომეტრიომების არსებობის შემთხვევაში, თავდაპირველად ხდებოდა საკვერცხის/საკვერცხეების მობილიზაცია. ვინაიდან ხშირ შემთხვევაში საკვერცხეები ინტიმურ შეხორცებებში იყო მენჯის ლატერალურ კედლებთან, დუგლასის ფოსოსთან, მსხვილი ნაწლავის მარყუყუებთან და სხვა ანატომიურ სტრუქტურებთან. საწყის ეტაპზე ტარდებოდა შეხორცებების გათიშვა. სინეციოლიზის შემდგომ, ტარდებოდა განაკვეთი საკვერცხის კაფსულის ანტიმეზენტერულ ნაწილზე, კისტის მთლიანობის დარღვევის შემთხვევაში ენდომეტრიომების ბლანტი, შოკოლადისფერი შიგთავსის ასპირაცია ელექტრო მქაჩით. შემდგომ ეტაპზე, დისექციის საშუალებით ხდებოდა ენდომეტრიომის კაფსულის ამოკვეთა, კისტის სარეცლის ელექტრო კოაგულაცია ჰემოსტაზის მიზნით და საკვერცხის შემდგომი რეკონსტრუქცია (იხ. სურ. 14 და 15).



სურ. 13. საკვერცხის ცალმხრივი ენდომეტრიომა (a). საკვერცხის ორმხრივი ენდომეტრიომა (b)



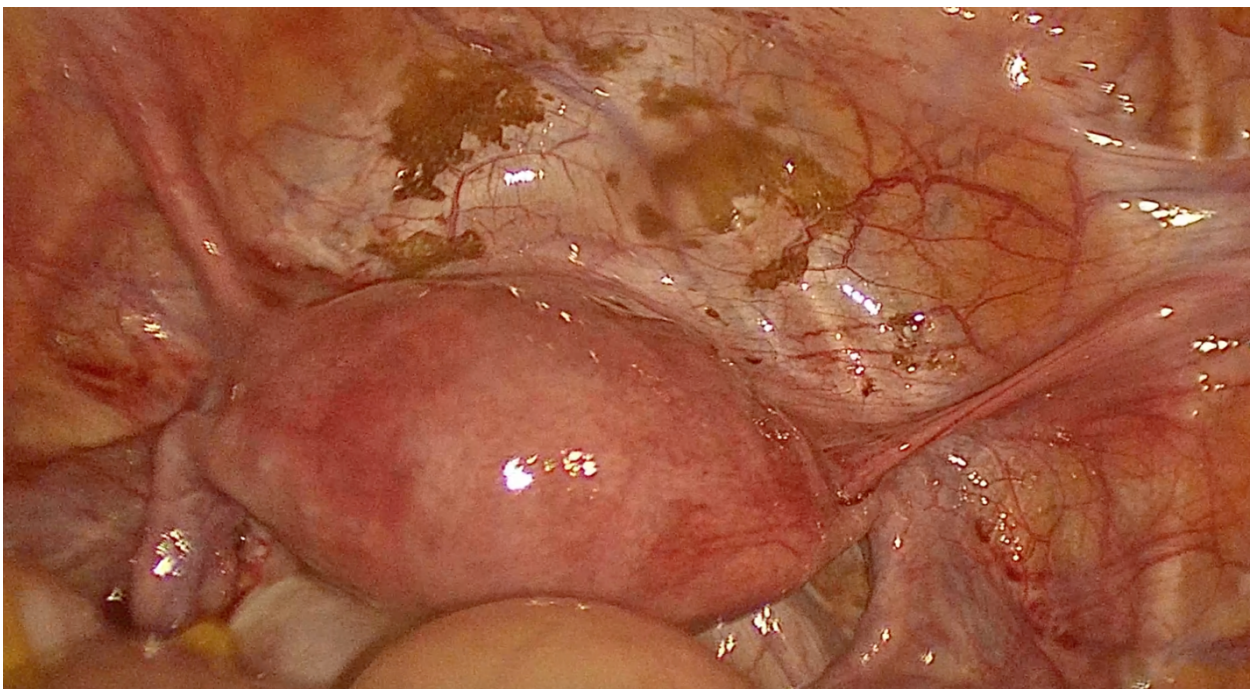
სურ. 14. საკვერცხის ენდომეტრიუმის კაფსულის ამოკვეთა.



სურ. 15. საკვერცხეები კისტების ამოკვეთის და რეკონსტრუქციის შემდეგ.

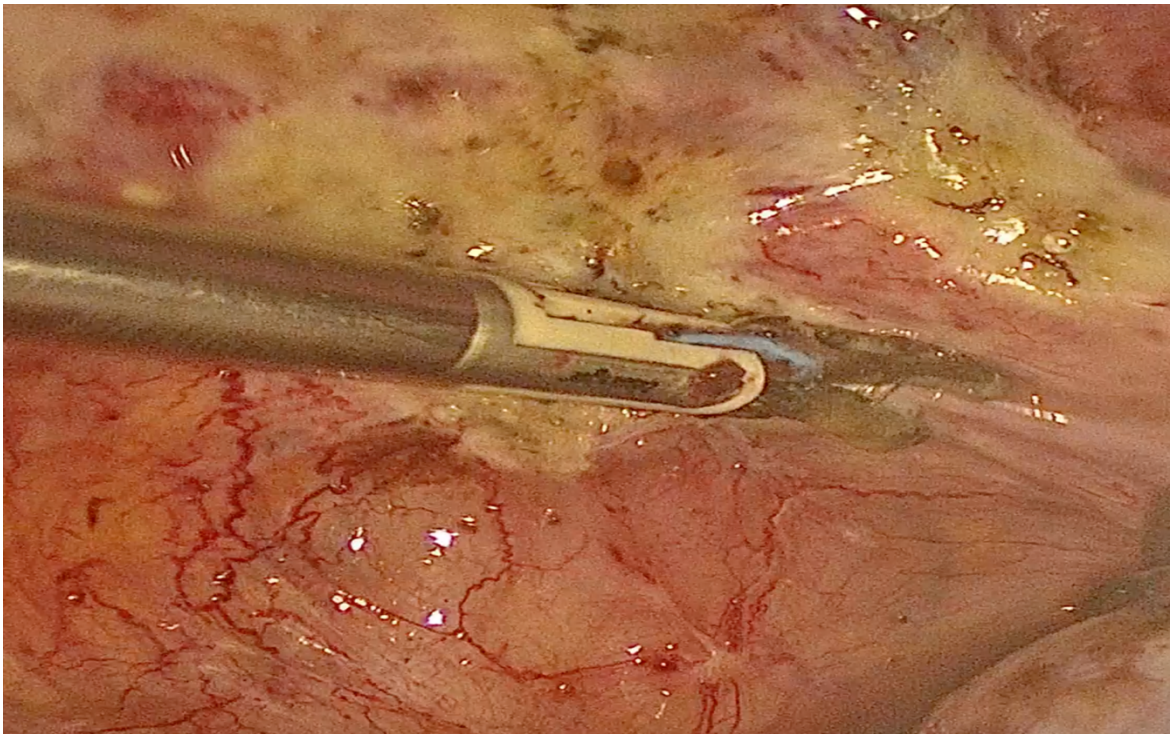
რაც შეეხება ღრმა ენდომეტრიუმის მქონე პაციენტებში ენდომეტრიუმის ზედაპირული პერიტონეალური ფორმის გავრცელების სიხშირეს, იგი გამოვლინდა შემთხვევათა 50.6%-ში. აქედან, სამიზნე ჯგუფში 23 პაციენტს დაუდგინდა ზედაპირული ენდომეტრიოზი, რამაც შეადგინა შემთხვევათა 52.3%. საკონტროლო ჯგუფში, 41 პაციენტიდან ლაპაროსკოპიული ჩარევით 20 პაციენტში იქნა ნანახი ზედაპირული ენდომეტროიდული ჰეტეროტოპიები, რომლის შესაბამისმა პროცენტულმა

მაჩვენებელმა შეადგინა 48.8%. ჯგუფები სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისგან ($p = 0.748$) (იხ. ცხრ. 8). ანატომიური გავრცელების მიხედვით, მენჯის ღრუში ზედაპირული პერიტონეალური ჰეტეროტოპიები ყველაზე ხშირად იქნა ნანახი მენჯის ლატერალურ კედლებზე, გავა-საშვილოსნოს იოგებზე, დუგლასის ფოსოში და შარდის ბუშტის მფარავ პერიტონეალურ ფურცელზე. პროცენტული სიხშირით, მენჯის ლატერალურ კედლებზე არსებული ჰეტეროტოპიების ხვედრითი წილი შეადგენდა 54.2%-ს. გავა-საშვილოსნოს იოგებზე არსებული ჰეტეროტოპიების პროცენტულმა მაჩვენებელმა შეადგინა 32.9%. პაციენტების 28.2%-ში ზედაპირული დაზიანებები ინახა დუგლასის ფოსოს პერიტონეალურ ფურცელზე. გავრცელების მიხედვით, ყველაზე მცირე პროცენტული სიხშირით ინახა შარდის ბუშტის მფარავი პერიტონეალური ფურცლის ჰეტეროტოპიები, რაც შეადგენდა შემთხვევათა 12.9%-ს (იხ. სურ. 16).



სურ. 16. ზედაპირული ენდომეტროიდული ჰეტეროტოპიები შარდის ბუშტის მფარავ პერიტონეალურ ფურცელზე.

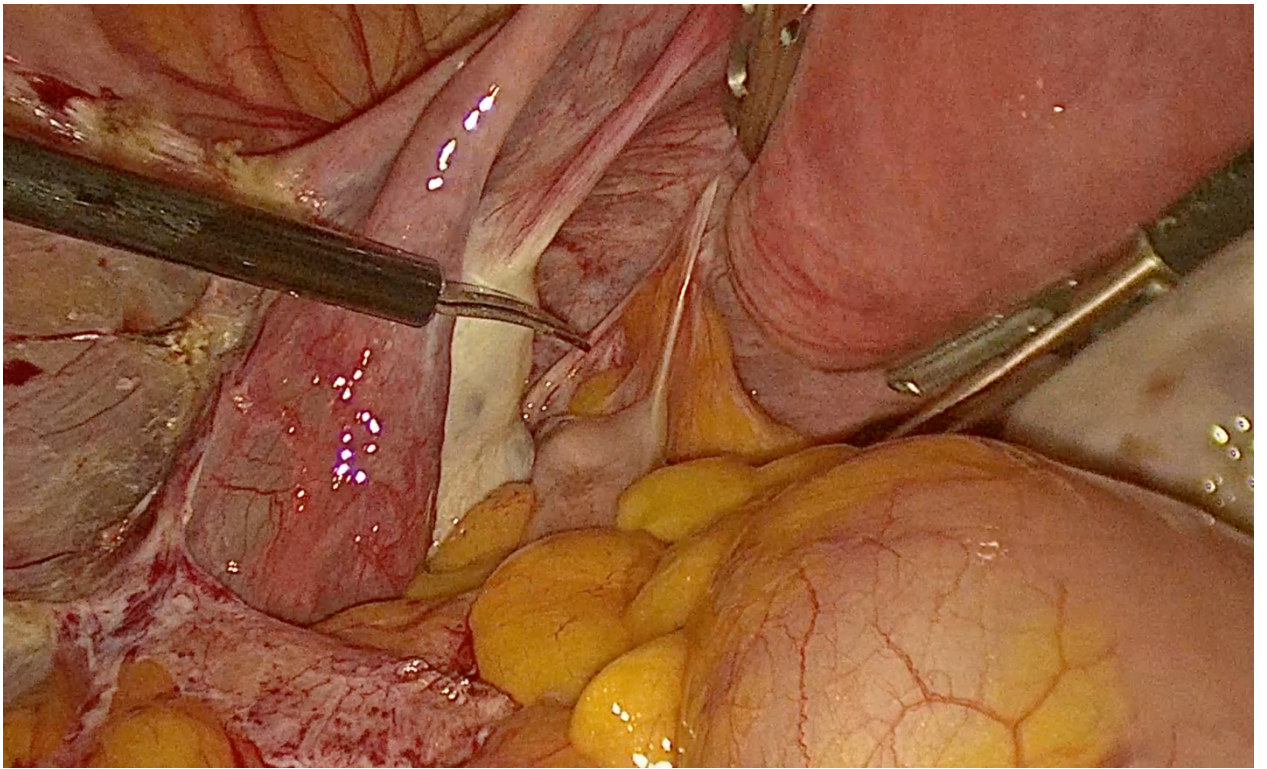
მაკროსკოპიული აღწერილობით, ზედაპირული პერიტონეალური ჰეტეროტოპიები ვლინდებოდა სხვადასხვა მორფოტიპის სახით: ვეზიკულური, ყავისფერი, გამჭვირვალე და მონითალო დაზიანებები.



სურ. 17. ზედაპირული ენდომეტრიოიდული ჰეტეროტოპიების ელექტრო დესტრუქცია ბიპოლარული კოაგულაციით.

ოპერაციის დროს გამოვლენილი ზედაპირული პერიტონეალური ინფილტრატების ელექტრო დესტრუქცია ხორციელდებოდა ბიპოლარული კოაგულაციის გამოყენებით (იხ. სურ. 17).

ენდომეტრიოზის განსხვავებულ ფენოტიპებთან ერთად, გავრცელების მაღალი სიხშირით ხასიათდებოდა მენჯის ღრუში არსებული შეხორცებები (45.9%). კვლევაში მონაწილე ჯგუფებში, ღრმა ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში შეხორცებების პროცენტული განაწილება სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ერთმანეთისგან ($p = 0.430$). ანატომიური მდებარეობის მიხედვით შეხორცებითი პროცესი ყველაზე ხშირად გამოხატული იყო დანამატების არეში რაც შეადგენდა პაციენტების 53.8%-ს. დუგლასის ფოსოში არსებული შეხორცებების სიხშირე შეადგენდა 35.9%-ს. რექტო-ვაგინალურ სივრცეში ინფილტრატების არსებობს დროს, აღინიშნებოდა სწორი ნაწლავის წინ გადაადგილება და მიხორცება საშოს უკანა თაღის საპროექციოდ მდებარე პერიტონეალურ ფურცელთან და საშვილოსნოს უკანა კედელთან (იხ. სურ. 18, 19).

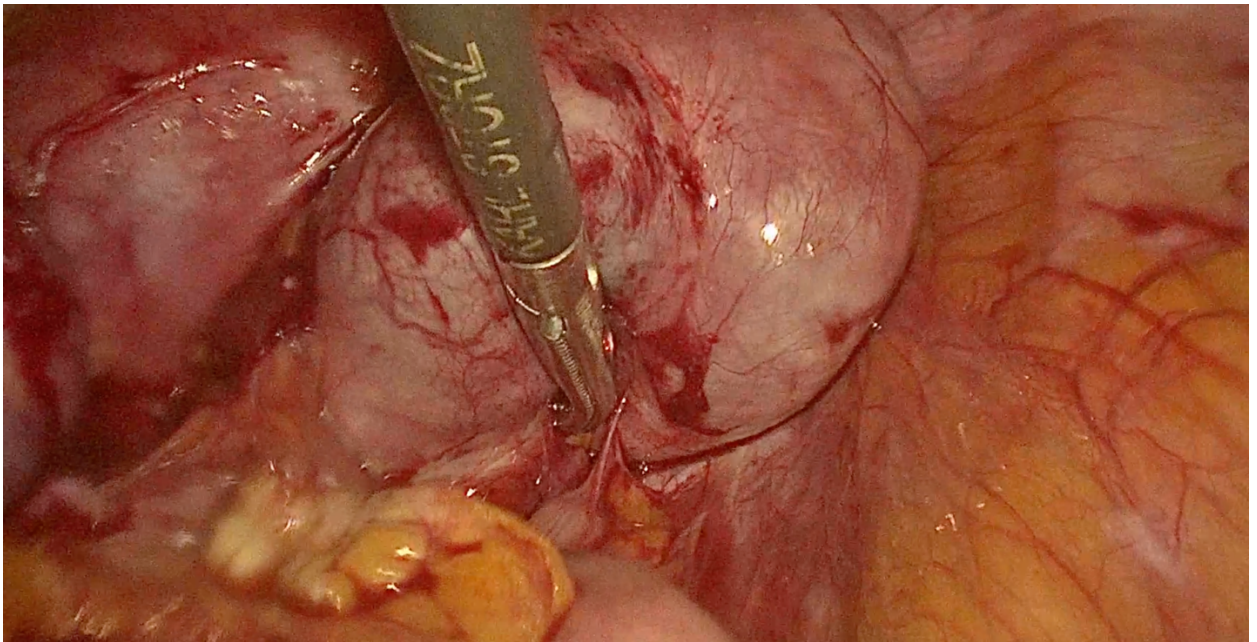


სურ. 18. შეხორცებითი პროცესი მარცხენა დანამატის არეში.

ლაპაროსკოპიული ჩარევით ღრმა ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტების 45.9% ინახა შეხორცებები მენჯის არეში, საიდანაც I და II ხარისხის შეხორცებითი პროცესის ხვედრითმა წილმა შეადგინა 30.8%-ში. I ხარისხის შეხორცებები წარმოდგენილი იყო ძირითადად მცირე ზომის ჭიმების და შემაერთებელქსოვილოვანი თხელი, ნაზი ფენების სახით, რომელთა გათიშვა ადვილად ხდებოდა, მცირედი ტრაექციის საშუალებით (ბლაგვი დისექციი). II ხარისხის შეხორცებითი პროცესის შემთხვევაში ინახა ძლიერი, მკვრივი შეხორცებები, რომელთა გათიშვაც საჭიროებდა ბასრი წესით დისექციას. რაც შეეხება III ხარისხის შეხორცებით პროცესს, იგი ინახა შემთხვევათა 69.2%-ში. აღნიშნული შეხორცებები წარმოდგენილი იყო ძირითადად მკვრივი, უხეში, ვასკულარიზირებული შემაერთებელი ქსოვილით, ხშირად ინვევდა დუგლასის ფოსოს სრულ ობლიტერაციას და სხვა ორგანოებთან ერთად წარმოდგენილი იყო ერთიანი კონგლომერატის სახით (იხ. სურ. 19).

ოპერაციის მსვლელობისას, თავდაპირველად ხორციელდებოდა შეხორცებების გათიშვა როგორც მსუბუქი ტრაექციით, ასევე ბასრი და ბლაგვი დისექციით ბიპოლარული კოაგულაციის დახმარებით. დანამატების არეში არსებული

შეხორცების დროს ტარდებოდა სალპინგო-ოვარიოლიზისი, საკვერცხესა და მენჯის ლატერალურ კედელს შორის არსებული შეხორცების გათიშვა (იხ. სურ. 20). ასევე,

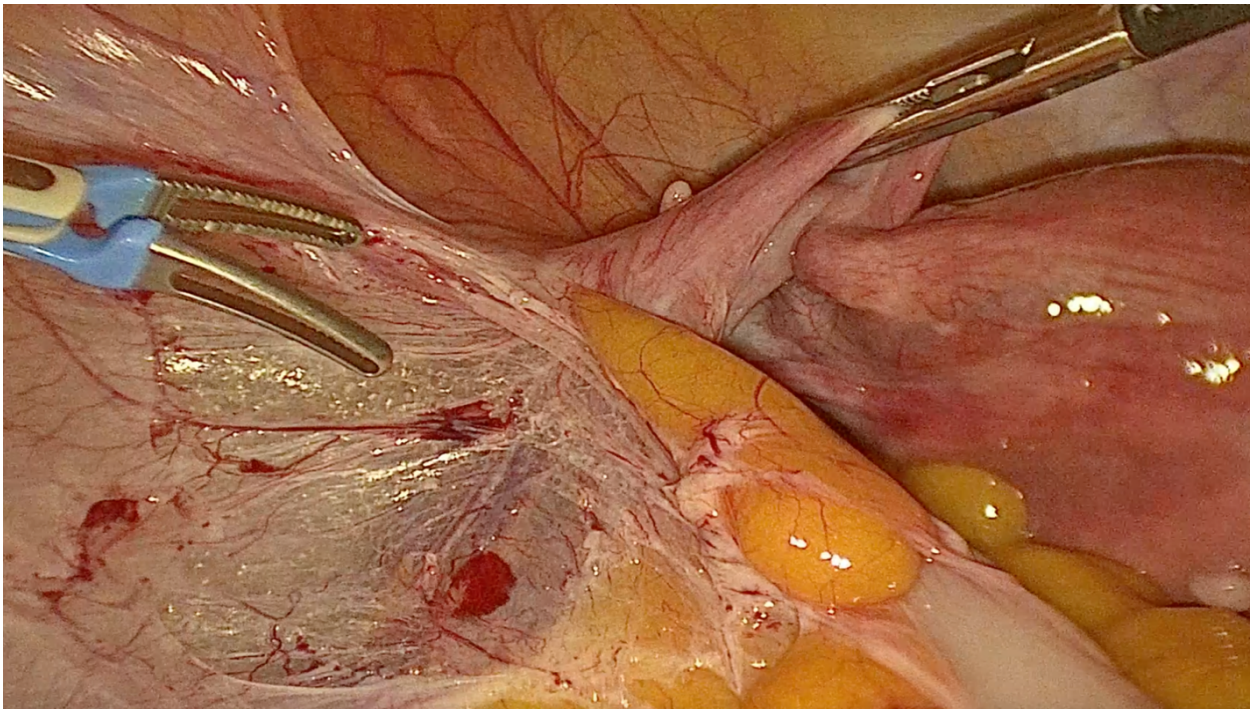


სურ. 19. შეხორცებითი პროცესი მენჯის ღრუში. შეხორცების გამო სრულად არის ობლიტერირებული დუგლასის ფოსო.

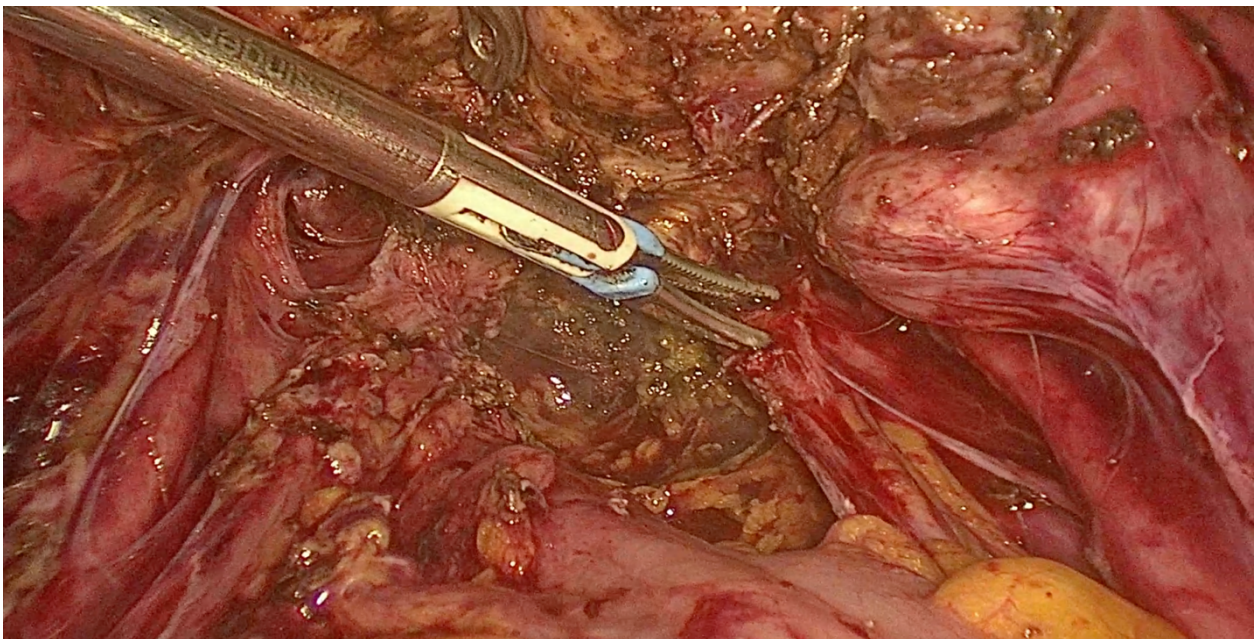
დუგლასის ფოსოში არსებული შეხორცებითი პროცესის დროს, სინეცილიზისის საშუალებით ხდებოდა საშვილოსნოს გამონთავისუფლება მსხვილი ნაწლავის მარყუჟებისგან და პერიტონეალური შეხორცებებისაგან (იხ. სურ. 21).

ჰისტომორფოლოგიური კვლევის შედეგები

როგორც სამიზნე, ასევე საკონტროლო ჯგუფის პაციენტების ჰისტომორფოლოგიური კვლევისთვის წარდგენილი ოპერაციული მასალის შესწავლით, ყველა შემთხვევაში დადგინდა ღრმა ენდომეტრიოზის დიაგნოზი. ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევისას, აღებულ ქსოვილებში მიკროსკოპულად ინახა ენდომეტროიდული ჯირკვლოვან-სტრომული სტრუქტურები.



სურ. 20. სინეციოლიზის ბასრი და ბლაგვი დისექციის გამოყენებით და ბიპოლარული კოაგულაციის დახმარებით.



სურ. 21. სინეციოლიზის შედეგად განთავისუფლდა სწორი ნაწლავი, რომელიც ინტიმურად იყო მიხორცებული საშვილოსნოს უკანა კედელთან.

დისმენორეა, ქრონიკული ტკივილი მენჯის არეში და დისპარეუნია

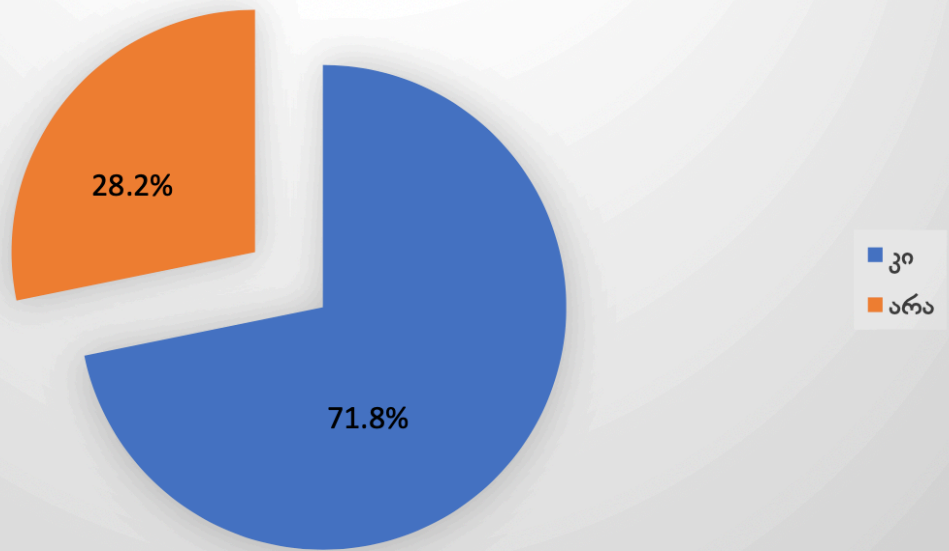
კვლევის ორივე ჯგუფში ჩართული 85 პაციენტიდან მენსტრუალური ტკივილის არსებობა, რომელიც განვითარდა მენარხედან 24 თვის განმავლობაში, აღენიშნებოდა 61 პაციენტს (71.8%). დანარჩენმა 24-მა პაციენტმა არ აღნიშნა მენსტრუაციასთან დაკავშირებული ტკივილის არსებობა იმავე პერიოდის განმავლობაში (28.2%) (იხ.

დიაგრ. 5). სამიზნე ჯგუფში დისმენორეის პროცენტული გავრცელების მაჩვენებელი მენარხედან პირველი 24 თვის განმავლობაში თითქმის თანაბრად იყო გადანაწილებული, (50.8% vs. 49.2%).

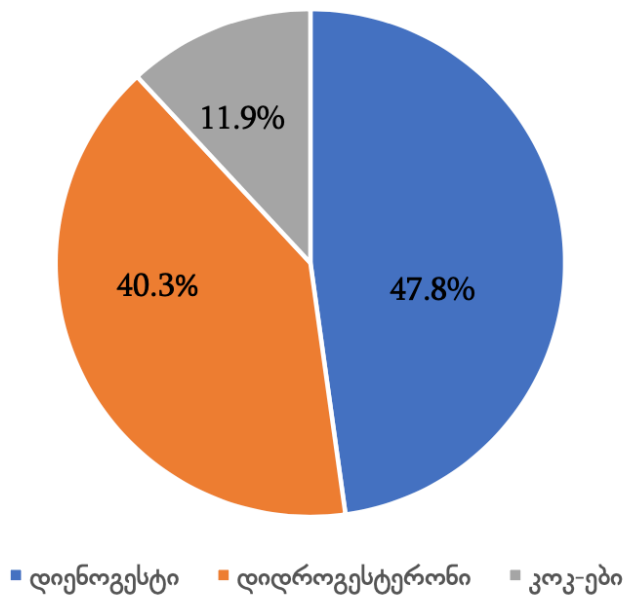
აღსანიშნავია, რომ ჩვენთან მომართვისას ყველა პაციენტს აღენიშნებოდა დისმენორეა, რომელიც განვითარდა მოგვიანებით, მენარხედან 24 თვის შემდეგ, რომელთაც არ აღენიშნებოდათ დისმენორეა მენარხეს დადგომიდან უახლოეს პერიოდში. ამ პაციენტებში დისმენორეის სათუქველზე ეჭვი იქნა მიტანილი ენდომეტრიოზზე, როგორც მეორადი დისმენორეის გამომწვევ მიზეზზე. პაციენტების ამ ჯგუფს ენდომეტრიოზის მკურნალობა ძირითადად უტარდებოდათ ისეთი ჰორმონული პრეპარატებით, როგორცაა სხვადასხვა კომბინირებული ორალური კონტრაცეპტივები, დიდროგესტერონი და დიენოგესტი. კვლევაში მონაწილე 59 პაციენტს ჩატარებული აქვს მკურნალობა გესტაგენებით, ხოლო დანარჩენ 8 პაციენტს კოკ-ებით. 32 პაციენტს ჩატარებული აქვთ ჰორმონული თერაპია დიენოგესტით (47.8%), ხოლო 27 პაციენტს (40.3%) დიდროგესტერონით. რაც შეეხება პაციენტებს, რომელთაც ჩაუტარდათ მკურნალობა კოკ-ებით, მათმა რაოდენობამ შეადგინა 8 (11.9%) (იხ. დიაგრ. 6). აღნიშნული პრეპარატების გამოყენებით არასრულყოფილი ეფექტით ჩატარებული მკურნალობა, უნაყოფობასთან ერთად, იყო ქირურგიული მკურნალობისთვის მომართვის ერთ-ერთი მიზეზი. აღსანიშნავია, რომ პაციენტების 87.1%-ს ($n = 74$) უტარდებოდა ჰორმონული მკურნალობა საშუალოდ 3-6 თვის განმავლობაში, ხოლო კვლევაში მონაწილე დანარჩენ პაციენტებს - 12.9% ($n = 11$) 6 თვეზე მეტი ხნის განმავლობაში.

78 პაციენტმა (91.8%) აღნიშნა, რომ ისინი ანალგეზიის მიზნით რეგულარულად მოიხმარდნენ სხვადასხვა სახის ტკივილგამაყუჩებელ საშუალებებს, ტკივილის ინტენსივობის მნიშვნელოვანი შემცირების გარეშე. სამიზნე ჯგუფში ანალგეზიური საშუალებების გამოყენების სიხშირის პროცენტული მაჩვენებელი შეადგენდა 90.9%-ს ($n = 40$, საკონტროლო ჯგუფში შესაბამისი მაჩვენებელი იყო 92.7% ($n = 38$). ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ იქნა ნანახი ($p = 0.452$).

დიაგრამა 5. დისმენორეის არსებობა (%) მენარქედან პირველი 24 თვის ინტერვალში ორივე ჯგუფში



დიაგრამა 6. ჰორმონული პრეპარატები პაციენტების მიერ მათი გამოყენების სიხშირით (%)



პრეოპერაციულად, ორივე გაერთიანებული საკვლევი ჯგუფის ყველა პაციენტში დისმენორეის ინტენსივობის მაჩვენებელი NRS სკალის შეფასებით შეადგენდა 7 ან მეტი ქულას, რაც შეესაბამება ძლიერ მენსტრუალურ ტკივილს. სტატისტიკური ანალიზის შედეგად განისაზღვრა დისმენორეის საშუალო ინტენსივობა ჯგუფების მიხედვით

ოპერაციამდე და ოპერაციიდან 9 თვის შემდეგ. საწყის მაჩვენებელთან შედარებით, დისმენორეის საშუალო ინტენსივობა სარწმუნოდ შემცირდა პაციენტებში, რომელთაც ჩაუტარდათ კომბინირებული ქირურგიული და ჰორმონული მკურნალობა და ასევე იმ პაციენტებში, რომელთაც ჩაუტარდათ მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობა ($p < 0.001$). სამიზნე ჯგუფში ოპერაციამდე დისმენორეის საშუალო ინტენსივობა შეადგენდა 8.7-ს, რაც სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა საკონტროლო ჯგუფის აღნიშნული მაჩვენებლიდან -8.76 ($p = 0.813$). თუმცა პაციენტებს, რომელთაც პოსტოპერაციულად დაენიშნათ დიენოგესტი, ოპერაციიდან 9 თვის შემდეგ აღენიშნებოდათ დისმენორეის ინტენსივობის სარწმუნოდ უფრო დაბალი მაჩვენებელი საკონტროლო ჯგუფის შესაბამის მაჩვენებელთან შედარებით (2.8 vs. 5.64, $p < 0.001$) (იხ. ცხრ. 9, გრაფ. 1, დიაგრ. 7).

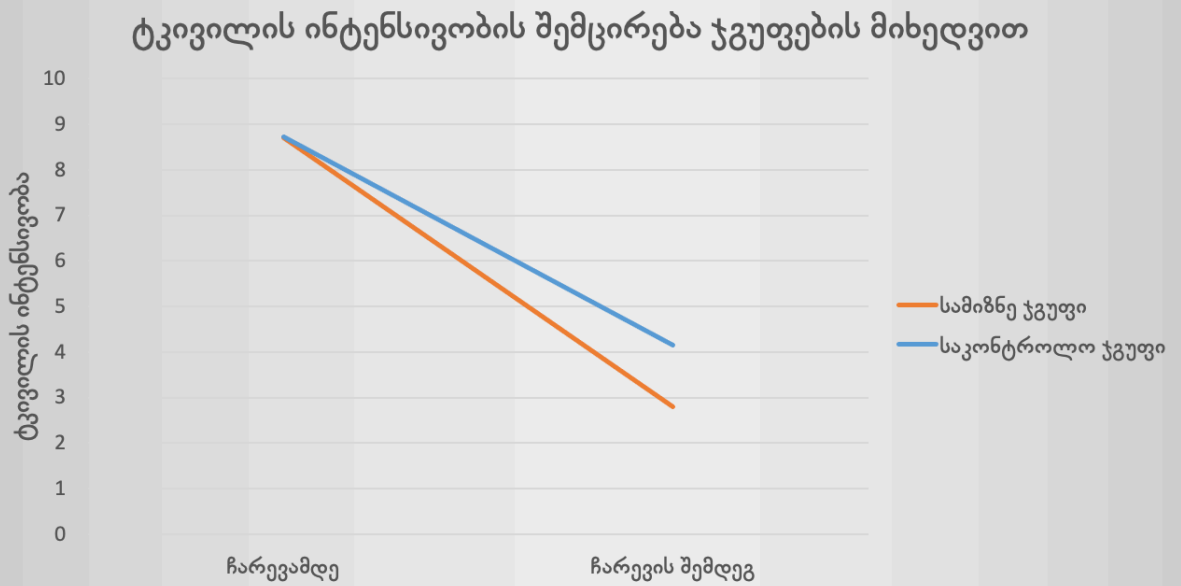
ცხრილი 9. დისმენორეის საშუალო ინტენსივობა ჯგუფების მიხედვით ოპერაციამდე და ოპერაციიდან 9 თვის შემდეგ

ჯგუფი	ტკივილის ინტენსივობა მკურნალობამდე	ტკივილის ინტენსივობა მკურნალობის შემდეგ	P
სამიზნე ჯგუფი	8.7 (SD 0.95)	2.8 (SD 1.19)	<0.001
საკონტროლო ჯგუფი	8.76 (SD 1.04)	5.63 (SD 1.93)	<0.001
p	0.813	<0.001	

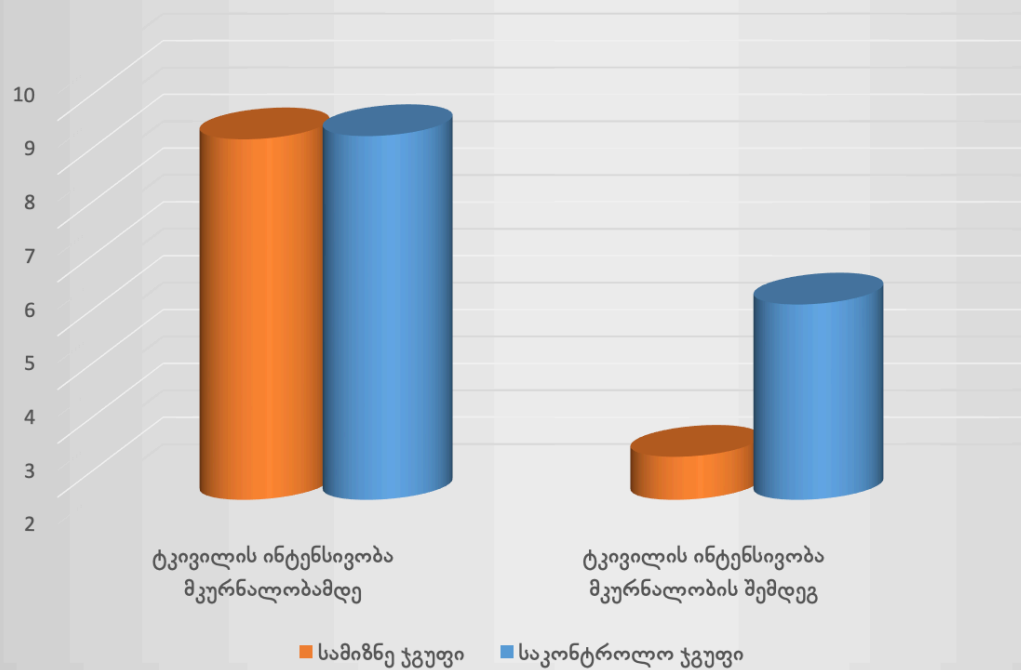
Mean \pm SD, t test.

ლაპაროსკოპიული ჩარევიდან 9 თვის შემდეგ, მსუბუქი მენსტრუალური ტკივილი ან ტკივილის არარსებობა გამოვლინდა სამიზნე ჯგუფის პაციენტების 81.8%-ში, მაშინ როდესაც მსგავსი შედეგი ინახა საკონტროლო ჯგუფის პაციენტების მხოლოდ მცირე ნაწილში (17.1%). ზომიერი დისმენორეა გამოვლინდა სამიზნე ჯგუფის პაციენტების 15.9%-ში, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში შემთხვევათა 43.9%-ში. საკონტროლო ჯგუფის პაციენტების დიდ ნაწილს აღენიშნებოდა ზომიერი ან ძლიერი დისმენორეა სამიზნე ჯგუფის პაციენტებთან შედარებით (29% vs. 2.3%) (იხ. დიაგრ. 8).

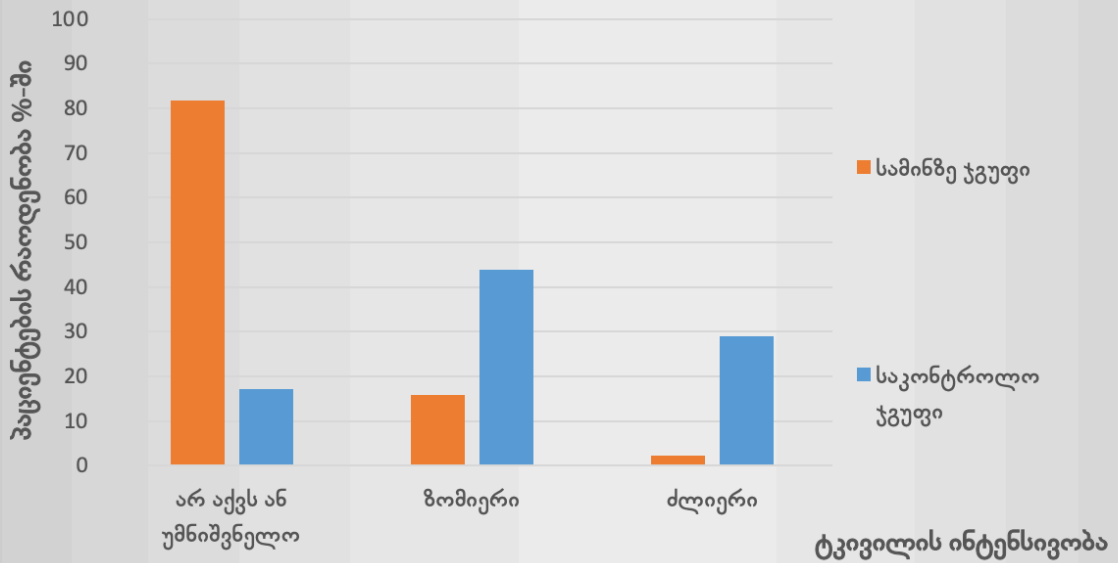
გრაფიკი 1. დისმენორეის ინტენსივობა ჯგუფების მიხედვით ქირურგიულ ჩარევამდე და ჩარევიდან 9 თვის შემდეგ



დიაგრამა 7. დისმენორეის საშუალო ინტენსივობა ჯგუფების მიხედვით ოპერაციამდე და ოპერაციიდან 9 თვის შემდეგ



დიაგრამა 8. დისმენორეის ინტენსივობა ჯგუფების მიხედვით ოპერაციული ჩარევიდან 9 თვის შემდეგ



რაც შეეხება ენდომეტრიოზთან დაკავშირებულ ქრონიკულ ტკივილს მენჯის არეში, ოპერაციამდე გამოკითხულ პაციენტთა 69.4.7%-ს (n = 59) აღნიშნავდა ქრონიკულ ტკივილს მენჯის არეში, რომელიც არ იყო დაკავშირებული მენსტრუაციასთან. სამიზნე ჯგუფში არამენსტრუალური, მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილის გავრცელების მაჩვენებელმა შეადგინა 63.6%-ს (n = 28). საკონტროლო ჯგუფის პაციენტების 75.6%-მა (n = 31) აღნიშნა ქრონიკული ტკივილი მენჯის არეში,

ცხრილი 10. მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილის საშუალო ინტენსივობა ჯგუფების მიხედვით ოპერაციამდე და ოპერაციიდან 9 თვის შემდეგ

ჯგუფი	ტკივილის ინტენსივობა მკურნალობამდე	ტკივილის ინტენსივობა მკურნალობის შემდეგ	P
სამიზნე ჯგუფი	5.89 (SD 1.01)	2.7 (SD 1.24)	<0.001
საკონტროლო ჯგუფი	5.93 (SD 1.06)	3.4 (SD 1.21)	<0.001
p	0.722	<0.001	

Mean ± SD, *t* test.

რომელიც არ იყო დაკავშირებული მენსტრუაციასთან. ოპერაციამდე მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილის ინტენსივობის საშუალო სანყისი მაჩვენებლები (NRS) კვლევის სამიზნე და საკონტროლო ჯგუფები სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისგან ($p = 0.722$). ოპერაციამდე მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილის ინტენსივობის საშუალო მაჩვენებელმა (NRS) კვლევის სამიზნე ჯგუფში შეადგინა 5.89 ± 1.01 , ხოლო კვლევის საკონტროლო ჯგუფში – 5.93 ± 1.06 (იხ. ცხრ. 10). ოპერაციის შემდგომ, პაციენტების I ჯგუფში, რომელთაც ჩაუტარდათ მკურნალობა დიენოგესტით 3 თვის განმავლობაში, ოპერაციის შემდგომ მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილის ინტენსივობამ შეადგინა 2.7 ± 1.24 . აღნიშნულმა მაჩვენებელმა კვლევის საკონტროლო ჯგუფში შეადგინა 3.4 ± 1.21 . კვლევაში მონაწილე ჯგუფები სარწმუნოდ განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისგან ($p < 0.001$). ტკივილის არსებობა პაციენტებს ხელს უშლიდა ყოველდღიური საქმიანობის განხორციელებაში.

დისპარეუნია, რომელიც წარმოადგენს გავრცელებულ სქესობრივ დარღვევას ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში, ჩატარებული ოპერაციამდელი გამოკითხვით, პაციენტების 65.9%-ს ($n = 56$) აღენიშნებოდა გამოხატული ტკივილი სქესობრივი ურთიერთობის დროს. აქედან, პაციენტების 68.2%-ს ($n = 30$) სამიზნე ჯგუფში, ხოლო პაციენტების 63.4%-ს ($n = 26$) საკონტროლო ჯგუფში აღენიშნებოდა დისპარეუნია. ოპერაციიდან 9 თვის შემდეგ დისპარეუნია აღენიშნებოდა აღნიშნული პაციენტების 39.3%-ს ($n = 22$). პაციენტებში, რომელთაც ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ ჩაუტარდათ ჰორმონული თერაპია დიენოგესტით, დისპარეუნის პროცენტულმა მაჩვენებელმა შეადგინა 31.8% ($n = 7$), ხოლო პაციენტებში, რომელთაც ჩაუტარდათ მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობა - 68.2% ($n = 15$). დისპარეუნის არსებობა უარყოფითად აისახებოდა პაციენტის ცხოვრების ხარისხზე და სექსუალურ ფუნქციაზე.

დისკუსია

ღრმა ენდომეტრიოზს, რომელიც წარმოადგენს ფართოდ გავრცელებულ გინეკოლოგიურ დაავადებას, ახასიათებს ტკივილი მენჯის არეში და ხშირ შემთხვევაში დაკავშირებულია უნაყოფობასთან. ვინაიდან ენდომეტრიოზი წარმოადგენს პოლიეტიოლოგიურ დაავადებას, მხოლოდ ქირურგიული გზით მკურნალობა ვერ უზრუნველყოფს მის სრულყოფილ მართვას. მიუხედავად იმისა, რომ ღრმა ენდომეტრიოდიული ინფილტრატების ლაპაროსკოპიული მეთოდით ამოკვეთით შესაძლოა მივიღოთ სპონტანური ორსულობის გაუმჯობესებელი მაჩვენებელი, დღემდე აქტუალობას ინარჩუნებს ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტების ქირურგიული ჩარევის შემდგომი მართვის საკითხი. არსებული კვლევების მონაცემები ხშირ შემთხვევაში არის მცირერიცხოვანი და არაერთგვაროვანი. ღრმა ენდომეტრიოზის ქირურგიულ მკურნალობასთან ერთად, მნიშვნელოვანია ცნობილი ეტიოპათოგენეზური ფაქტორების გათვალისწინება. ენდომეტრიოზი წარმოადგენს ქრონიკულ, პროგრესირებად დაავადებას, რომელიც ხასიათდება პროგესტერონის მიმართ რეზისტენტობით და ენდომეტრიუმის რეცეფციულობის დარღვევით. ფუნდამენტური კვლევებით დადგენილია, რომ დიენოგესტი ამცირებს ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული ტკივილის ინტენსივობას და აუმჯობესებს არა მარტო სპონტანური ორსულობის მაჩვენებლის, არამედ ინ ვიტრო განაყოფიერების შედეგებსაც.

ენდომეტრიოზის მართვის პროცესში ხშირად არ ხდება უნაყოფობის გამომწვევი სხვა თანმხლები ფაქტორების არსებობის გათვალისწინება. აქედან გამომდინარე შეუძლებელია მკაფიო დასკვნების გამოტანა ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული უნაყოფობის დროს ლაპაროსკოპიული ქირურგიის როლზე რეპროდუქციული ფუნქციის გაუმჯობესებაში. ოპერაციული ჩარევის გადანყვეტილების დროს ინდივიდუალურად უნდა მოხდეს ისეთი ფაქტორების გათვალისწინება, როგორცაა ასაკი, ტკივილის სინდრომის არსებობა, ინფილტრატების მდებარეობა, ოპერაციამდე ჩატარებული მკურნალობები და სხვა. (Carneiro et al., 2017; Koninckx et al., 2021). მიუხედავად იმისა, რომ დადასტურებულია კავშირი უნაყოფობასა და ღრმა ენდომეტრიოზს შორის, მათ შორის მიზეზობრივი კავშირის დადგენა საკმაოდ რთულ ამოცანას წარმოადგენს (Bulletti et al., 2010). აღნიშნული გარემოება შეიძლება აიხსნას

იმით, რომ ღრმა ენდომეტრიოზის ქირურგიული მკურნალობის ეფექტურობა ხშირ შემთხვევაში დამოკიდებულია ენდომეტრიოზის თანმხლები ფორმების ან შესორცებების არსებობასთან მცირე მენჯის ღრუში. ისინი შეიძლება ასევე წარმოადგენდნენ ქალის უნაყოფობის დამოუკიდებელ ფაქტორებს. ვინაიდან ჩატარებული ლიტერატურული მიმოხილვის შედეგების ანალიზი სრულყოფილად არ იძლევა ღრმა ენდომეტრიოზის კომბინირებული მკურნალობის ეფექტურობის განზოგადების საშუალებას, გადაწყდა ამ მიმართულებით კვლევის ჩატარება.

ჩვენი კვლევის მონაცემებით, კვლევის სამიზნე და საკონტროლო ჯგუფი ასაკის მიხედვით პაციენტები სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისგან. კვლევაში მონაწილე ჯგუფებს შორის სარწმუნო განსხვავება ასევე ვერ იქნა ნანახი სხეულის მასის ინდექსის საშუალო მაჩვენებლის მიხედვით. უნდა აღინიშნოს, რომ დღემდე სადავო საკითხად რჩება სხეულის მასის ინდექსსა და ენდომეტრიოზს შორის კავშირის დადგენა. მიუხედავად იმისა, რომ ზოგიერთი კვლევით არსებობს ასოციაცია დაბალ სმი-სა და ენდომეტრიოზს შორის, მათ შორის მიზეზ-შედეგობრივი კავშირის ბიოლოგიური მექანიზმი ჯერ-ჯერობით არ არის დადგენილი (Liu & Zhang, 2017).

კვლევის სამიზნე და საკონტროლო ჯგუფებში მენარხეს ასაკის საშუალო მაჩვენებლის მიხედვით ჯგუფები სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისგან. მსგავსი შედეგები ინახა Marcellin-ის და თანაავტორების მიერ (2019) ჩატარებული კვლევით, რომლის დროსაც შეფასდა ენდომეტრიოზის სხვადასხვა ფორმებსა და მენარხეს ასაკს შორის კორელაცია. აღნიშნული კვლევის მონაცემებით, საკვლევი ჯგუფების პაციენტებს, რომელთაც ჩაუტარდათ ოპერაცია ენდომეტრიოზის გამო, მენარხეს საშუალო ასაკის მაჩვენებლის მიხედვით სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისგან.

ლიტერატურაში არსებული მონაცემებით, ენდომეტრიოზთან დაკავშირებულ კვლევებში ხშირად ფასდებოდა მენსტრუალური ციკლის რეგულარულობა და ხანგრძლივობა. ჩვენი კვლევის პაციენტების 82.4%-ს აღენიშნებოდა რეგულარული მენსტრუალური ციკლის არსებობა, მაშინ როდესაც არარეგულარული მენსტრუალური ციკლი ინახა პაციენტების 17.6%-ში. მსგავსი კვლევის მონაცემებით, რომელიც ჩატარდა Han და თანაავტორების მიერ (2018), ღრმა ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტების 93.1%-ს აღენიშნებოდა რეგულარული მენსტრუალური ციკლი, ხოლო არარეგულარული

მენსტრუალური ციკლის შესაბამისმა პროცენტულმა მაჩვენებელმა შეადგინა 6.9%. რაც შეეხება მენსტრუაციის ხანგრძლივობას, ჩვენი კვლევის მონაცემებით, ღრმა ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტების 89.4%-ში ინახა ნორმალური ხანგრძლივობის მენსტრუალური ციკლი. პაციენტების 5.9%-ში მენსტრუალური ციკლის ხანგრძლივობამ შეადგინა 24 დღეზე ნაკლები, ხოლო 4.7%-ში 38 დღეზე მეტი. ერთ-ერთი ჯვარედინ-სექციური კვლევის მონაცემებით, ჩვენი კვლევის მონაცემებისგან განსხვავებით, კვლევაში მონაწილე პაციენტებში შედარებით მაღალი იყო 24 დღეზე ნაკლები ხანგრძლივობის მენსტრუალური ციკლის პროცენტული მაჩვენებელი, რამაც შეადგინა 16.2% . აღნიშნულ კვლევაში ნორმალური მენსტრუალური ციკლის ხანგრძლივობა ბევრად უფრო დაბალი იყო ჩვენი კვლევის მაჩვენებელთან შედარებით - 63.2%, შესაბამისად (Nnoaham et al., 2011). არსებული განსხვავება სავარაუდოდ განპირობებულია იმით, რომ აღნიშნულ კვლევაში ნორმალური ციკლის ხანგრძლივობა განისაზღვრებოდა 24-დან 32 დღის ჩათვლით. ჩვენს კვლევაში ნორმალური ხანგრძლივობის მენსტრუალური ციკლი განისაზღვრა ≥ 24 და ≤ 38 დღით. მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ ლიტერატურული მონაცემებით მენსტრუალური ციკლის საშუალო ხანგრძლივობასა და ენდომეტრიოზს შორის ურთიერთკავშირი არ გამოვლინდა (Peterson et al., 2013).

ვიანიდან ყველა პაციენტს კვლევის ორივე გაერთიანებულ ჯგუფში აღენიშნებოდა დისმენორეა და ქრონიკული ტკივილი მენჯის არეში, მნიშვნელოვანი იყო მათი შეფასება კომბინირებული ქირურგიული და ჰორმონული თერაპიის და მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ. ჩვენი მონაცემების მიხედვით, როგორც სამიზნე ჯგუფში (ქირურგიული და ჰორმონული მკურნალობა), ასევე საკონტროლო ჯგუფში (მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობა) დისმენორეის საშუალო ინტენსივობა სარწმუნოდ შემცირდა სანჯის მაჩვენებელთან შედარებით მკურნალობის ორივე მეთოდის შემთხვევაში. თუმცა, კომბინირებული მკურნალობის გამოყენებისას პაციენტებს აღენიშნებოდათ დისმენორეის ინტენსივობის სარწმუნოდ უფრო დაბალი საშუალო მაჩვენებელი, საკონტროლო ჯგუფის შესაბამის მაჩვენებელთან შედარებით. ოპერაციიდან 9 თვის შემდეგ, სამიზნე ჯგუფში დისმენორეის საშუალო ინტენსივობის მაჩვენებელი დაახლ. 2-ჯერ უფრო მეტად შემცირდა საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებთან შედარებით. კომბინირებული ქირურგიული და ჰორმონული მკურნალობის შემდეგ პაციენტების 80%-ზე მეტში, გამოვლინდა ან უმნიშვნელო

ტკივილი ან ტკივილის არარსებობა, რაც 4,8-ჯერ აღემატება საკონტროლო ჯგუფის პროცენტულ მაჩვენებელს. ჩვენი კვლევის მონაცემები თანხვედრაშია სხვა არსებული კვლევების შედეგებთან, რომლებშიც ასევე ინახა ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული ტკივილის ინტენსივობის საშუალო მაჩვენებლების მნიშვნელოვანი შემცირება იმ პაციენტებში, რომლებსაც ლაპაროსკოპიული მკურნალობის შემდგომ დაენიშნათ დიენოგესტი.

მრავალი კვლევის მონაცემების თანახმად, დიენოგესტი ეფექტურად ამცირებს ღრმა ენდომეტრიოზთან დაკავშირებულ ტკივილს ინტენსივობას. (Barra et al., 2018; Maiorana et al., 2017; Cho et al., 2020; Murji et al. 2020; Bizzarri et al., 2014; Morotti et al., 2014; Cho et al. 2020). პროგესტაგენების მიღება პოსტოპერაციულ პერიოდში მნიშვნელოვნად ამცირებს, როგორც მენსტრუალური, ასევე არამენსტრუალური ტკივილის ინტენსივობას მენჯის არეში, რაც მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს პაციენტების ცხოვრების ხარისხს. (Tanmahasamut et al., 2017; Römer et al., 2018). არსებობს ლიტერატურული მონაცემები იმის თაობაზე, რომ პაციენტებს, რომლებსაც პოსტოპერაციულად ხანგრძლივად ენიშნებოდათ დიენოგესტი, აღენიშნებოდათ დისმენორეის ინტენსივობის სარწმუნო შემცირება (Dobrokhotova et al., 2017; Maiorana et al., 2017). Khashchenko და თანაავტორების (2023) მიერ ჩატარებული კვლევით, პაციენტებს რომელთაც დაენიშნათ დიენოგესტი ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული ქირურგიული ჩარევის შემდეგ, დისმენორეის საშუალო ინტენსივობის მაჩვენებელი შემცირდა 8.3-დან 1.7-მდე. Kim და თანაავტორების (2016) მიერ ჩატარებული კვლევით ინახა დისმენორეის და ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული ტკივილის ინტენსივობის სარწმუნოდ უფრო გამოხატული შემცირება ოპერაციის შემდგომ დიენოგესტის გამოყენების შემთხვევაში. უნდა აღინიშნოს, რომ ამ კვლევაში მონაწილე იმ პაციენტებს, რომელთაც ჩატარებული ჰქონდათ მხოლოდ ლაპაროსკოპიული ქირურგიული მკურნალობა, კვლავ აღენიშნებოდათ დისმენორეა და არამენსტრუალური ტკივილი მენჯის არეში.

ჩვენი კვლევის მონაცემებით, ოპერაციამდე მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილის ინტენსივობის საშუალო საწყისი მაჩვენებლები (NRS) კვლევის სამიზნე და საკონტროლო ჯგუფები სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისგან. პაციენტებში, რომელთაც პოსტოპერაციულად ჩაუტარდათ მკურნალობა დიენოგესტით 3 თვის განმავლობაში და ასევე იმ პაციენტებში,

რომელთაც ოპერაციის შემდგომ არ ჩაუტარდათ ჰორმონული მკურნალობა, მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილის ინტენსივობა სარწმუნოდ შემცირდა კვლევის ორივე ჯგუფში სანყის მაჩვენებელთან შედარებით. აღნიშნული მაჩვენებლები სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ერთმანეთისგან ჯგუფების მიხედვით. თუმცა, კომბინირებული მკურნალობის გამოყენებისას პაციენტებს აღენიშნებოდათ მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილის ინტენსივობის სარწმუნოდ უფრო დაბალი საშუალო მაჩვენებელი, საკონტროლო ჯგუფის შესაბამის მაჩვენებელთან შედარებით. ლიტერატურული მონაცემებით, მსგავსი კვლევებით დადგენილია, რომ დიენოგესტის გამოყენების დროს სარწმუნოდ მცირდება ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული ტკივილის ინტენსივობის საშუალო მაჩვენებელი. Adachi-ის და თანაავტორების მიერ 2016 წელს ჩატარებული რეტროსპექტული კვლევით, პაციენტში ღრმა ენდომეტრიოზით, რომელთაც ლაპაროსკოპიული მკურნალობის შემდეგ დაენიშნათ დიენოგესტი აღენიშნებოდათ ტკივილის საშუალო ინტენსივობის სარწმუნოდ უფრო დაბალი მაჩვენებლები, იმ პაციენტებთან შედარებით, რომელთაც ჩაუტარდა მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობა. ერთ-ერთი მოკლევადიანი კლინიკური კვლევის მონაცემებით პაციენტებში, რომელთაც ქირურგიული მკურნალობის გარეშე 3 თვით დაენიშნათ დიენოგესტი, აღენიშნებოდათ მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილის საშუალო ინტენსივობის შემცირება 7.3-დან 4.29-მე ($p > 0.05$) (Malik & Mann, 2021). თუმცა, ჩვენი კვლევის მონაცემებისგან განსხვავებით აღნიშნულ კვლევაში ზომიერი ტკივილი ინახა 72%-ში, ხოლო მსუბუქი ტკივილი 23.2%-ში. ჩვენი კვლევით, აღნიშნული მონაცემები შეადგენდა 15.9% და 81.8%-ს, შესაბამისად (Malik & Mann, 2021). აღნიშნული განსხვავება სავარაუდოდ გამომწვეული იყო იმით, რომ კვლევაში მონაწილე პაციენტებს არ ჰქონდათ ჩატარებული ენდომეტრიოზის ლაპაროსკოპიული მკურნალობა. შესაბამისად, ზომიერი ტკივილი კვლავ რჩებოდა პაციენტების მნიშვნელოვან ნაწილში. ამრიგად, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ კომბინირებული ქირურგიული და ჰორმონული თერაპია უზრუნველყოფს ღრმა ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული ტკივილის უფრო ეფექტურ მკურნალობას, მხოლოდ ქირურგიულ ან ჰორმონულ მეთოდთან შედარებით.

ჩვენი კვლევის მონაცემებით, პაციენტები სამიზნე და საკონტროლო ჯგუფებში ენდომეტრიოზის სხვადასხვა ფორმებისა და მცირე მენჯის ღრუში არსებული შეხორცებების სიხშირეთა პროცენტული განაწილებით სარწმუნოდ არ

განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისგან. მსგავსი კვლევის მონაცემების მიხედვით, რომელიც მიიღეს Somigliana-მა და თანაავტორებმა (2004), ღრმა ენდომეტრიოზის იზოლირებული შემთხვევები შეადგენდა 6%-ს, რაც ჩვენი კვლევისგან განსხვავებით იყო შედარებით დაბალი - 18.2%, შესაბამისად. აღნიშნული კვლევით სამიზნე და საკონტროლო ჯგუფებს შორის იზოლირებული ღრმა ენდომეტრიოზის გავრცელების სიხშირის მიხედვით სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არ იქნა ნანახი. ვინაიდან ღრმა ენდომეტროიდული ინფილტრატები ხასიათდება მულტიფოკალური გავრცელებით, ოპერაციის მსვლელობისას ისინი ხშირად იქნა ნანახი სხვადასხვა ანატომიურ სტრუქტურებში. Kondo და თანაავტორების მიერ ჩატარებული კვლევით (2012), რომელშიც პაციენტებს ჩაუტარდათ ლაპაროსკოპიული მკურნალობა ღრმა ენდომეტრიოზის გამო, გავა-საშვილოსნოს იოგებზე ინფილტრატები ინახა შემთხვევათა 41.4%-ში. რექტოვაგინალურ სივრცეში განლაგების სიხშირით ენდომეტროიდული ინფილტრატების პროცენტულმა მაჩვენებელმა შეადგინა 15.7%. აღნიშნული კვლევის მონაცემების მსგავსად, ჩვენ მიერ ინტრაოპერაციულად გამოვლინდა ღრმა ენდომეტროიდული ინფილტრატები გავა-საშვილოსნოს იოგებზე შემთხვევათა 52.9%-ში, ხოლო რექტოვაგინალურ სივრცეში - 18.8%-ში.

სხვა შემთხვევებში ღრმა ენდომეტრიოზი ასოცირებდა ენდომეტრიოზის სხვა ფენოტიპებთან. ჩვენი კვლევის მსგავსი გავრცელების პროცენტული მაჩვენებლები ინახა ენდომეტრიოზების და ზედაპირული პერიტონეალური ენდომეტრიოზის შემთხვევებში (50.5% და 61.3%). პროცენტული განაწილების მსგავსი ტენდენცია გამოვლინდა სხვა ავტორების მიერ ჩატარებული კვლევებით, რომელთა მიხედვითაც თანმხლები საკვერცხის ენდომეტრიოზის პროცენტული მაჩვენებელი მერყეობდა 39.1-დან 55%-მდე (Perelló et al., 2017; Bazot et al., 2009; Kondo et al., 2012). ჩვენი კვლევის მონაცემებით თანმხლები ენდომეტრიოზების პროცენტულმა მაჩვენებელმა შეადგინა 64.7%. რაც შეეხება ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში ენდომეტრიოზის ზედაპირული პერიტონეალური ფორმის გავრცელების სიხშირეს, იგი გამოვლინდა შემთხვევათა 50.6%-ში.

Abd El-Kader და თანაავტორების მიერ ჩატარებული კვლევის მონაცემებით (2019), ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტების 37.6%-ს ლაპაროსკოპიულად დაუდგინდათ ენდომეტრიოზით გამოწვეული შეხორცებები მენჯის არეში. ყველაზე ხშირად შეხორცებითი პროცესი ინახა დანამატების არეში, რამაც შეადგინა 51.2%. მსგავსი

პროცენტული მაჩვენებლები იქნა მიღებული ჩვენ მიერ ჩატარებული კვლევით. კერძოდ, თანმხლები შეხორცებები მცირე მენჯის ღრუში აღინიშნებოდა პაციენტების 45.9%-ში, ხოლო დანამატების არეში შეხორცებები ინახა შემთხვევათა 53.8%-ში. შედარებით განსხვავებული შედეგები ინახა Somigliana-ს (2004) და თანავტორების მიერ ჩატარებული კვლევით. მენჯის ღრუში არსებული შეხორცებების პროცენტულმა მაჩვენებელმა შეადგინა 74.2%, რაც იყო 1.6 ჯერ მეტი ჩვენი კვლევის შედეგებთან შედარებით. ეს ნაწილობრივ შეიძლება აიხსნას ოპერაციამდე მკურნალობის განსხვავებული მეთოდების გამოყენებით, ენდომეტრიოზის მიმდინარეობის ინდივიდუალური თავისებურებებით და სხვა თანმხლები ფაქტორებით, რომლებიც იწვევენ შეხორცებების განვითარებას მენჯის ღრუში.

ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული უნაყოფობის დროს მნიშვნელოვან ფაქტორს წარმოადგენს ენდომეტრიუმის რეცეფციულობის დარღვევა, რაც შესაძლოა გამოწვეული იყოს ენდომეტრიოზით. ენდომეტრიოზი განიხილება როგორც პროგესტერონის მიმართ რეზისტენტული მდგომარეობა, რომლის დროსაც ირღვევა პროგესტერონის საპასუხო ქმედება რეპროდუქციულ სისტემაში. ეს გამოწვეულია იმით, რომ ენდომეტრიოზის დროს დარღვეულია პროგესტერონის და ესტროგენის რეცეპტორების იზოფორმების თანათარღობა, რაც შესაბამისად განაპირობებს პროგესტერონის მიმართ რეზისტენტობას (Brosens et al., 2012; Yilmaz & Bulun, 2019). როგორც ცნობილია პროგესტერონი მნიშვნელოვან ფუნქციას ასრულებს ანთებითი პროცესის შემცირებაში, რაც პროგესტერონის მიმართ რეზისტენტობის დროს არ მიიღწევა. რეტროგრადული მენსტრუაციის გზით დესქვამირებული ენდომეტრიუმის უჯრედების ციკლური ტრანსპორტი მუცლის ღრუში განაპირობებს ანთებითი პროცესის გაუარესებას, რაც კიდევ უფრო ზრდის პროგესტერონის მიმართ რეზისტენტობას. დიენოგესტს აქვს მაღალი სელექტიურობა პროგესტერონის რეცეპტორების მიმართ. იგი მხოლოდ მინიმალურ გავლენას ახდენს საკვერცხეების ფუნქციაზე, ავლენს ანტიპროლიფერაციულ ეფექტს ენდომეტრიუმზე, ზრდის პროგესტერონის რეცეპტორების ექსპრესიას და ამცირებს ანთებითი ციტოკინებს სინთეზს. (Patel et al., 2017; Sasagawa et al., 2008; Moore et al., 1999).

ჩვენი კვლევის მონაცემებით, ლაპაროსკოპიული ჩარევიდან 9 თვის შემდეგ, ორსულობის სიხშირე აღმოჩნდა სტატისტიკურად სარწმუნოდ უფრო მაღალი იმ პაციენტებში, რომლებსაც ქირურგიული ჩარევის შემდეგ დაენიშნათ დიენოგესტი

(47.7%, n=21) იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებსაც ჩაუტარდათ მხოლოდ ქირურგიული ჩარევა (22.0%, n=9). სამიზნე ჯგუფში ორსულობის სიხშირე 2.3-ჯერ აღემატებოდა საკონტროლო ჯგუფის შესაბამის მაჩვენებელს. ასევე, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, საკვლევ ჯგუფში ორსულობა დადგა სარწმუნოდ უფრო ხშირად და უფრო ადრე ვადებში, ჰორმონული თერაპიისა და კონტრაცეფციის შეწყვეტიდან 6 თვის ინტერვალში. მიუხედავად იმისა, რომ ანალოგიური მონაცემები ლიტერატურაში არ მოიპოვება, არსებობს ერთეული მცირერიცხოვანი კვლევები, რომლებიც აფასებდნენ პოსტოპერაციული ჰორმონოთერაპიის შემდგომ რეპროდუქციულ გამოსავალს. სისტემურ მიმოხილვაში გამოყენებული ერთ-ერთი ასეთი კვლევით, ორსულობის პროცენტული მაჩვენებელი შედარებით მაღალი იყო პაციენტების იმ ჯგუფში, რომლებსაც ჩაუტარდათ ჰორმონული თერაპია ოპერაციის შემდგომ პერიოდში (35-48% vs. 34%) (Chen et al., 2020). აღსანიშნავია ის, რომ კვლევის დროს გამოყენებული იყო სხვა ჰორმონული პრეპარატები და არ იყო გამოყენებული დიენოგესტი. მნიშვნელოვანია ასევე აღნიშნოს, რომ აღნიშნული კვლევის მონაცემები არ იძლევა იმის საშუალებას, რომ ზუსტად გავანალიზოთ და განვსაზღვროთ თუ რა ვადით და ხანგრძლივობით უნდა დაინიშნოს ჰორმონული თერაპია ოპერაციის შემდგომ მკურნალობის ეფექტურობის ოპტიმიზაციის მიზნით. არ არსებობს ზუსტი მტკიცებულებები იმის თაობაზე, რომ ოპერაციის შემდგომ ჰორმონული თერაპია აუმჯობესებს ორსულობის მაჩვენებელს.

ვინაიდან, მიღებული შედეგების მიხედვით, ენდომეტრიოზის სხვადასხვა ფორმებსა და მცირე მენჯის ღრუში არსებული შეხორცებების პროცენტული მაჩვენებლები სტატისტიკურად სარწმუნოდ განსხვავდება ჯგუფების მიხედვით, შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ ორსულობის გაუმჯობესებული შედეგები სამიზნე ჯგუფში (ორსულობის სიხშირეთა პროცენტული განაწილება და ორსულობის დადგომის ვადები) განპირობებული იყო დიენოგესტის დადებითი გავლენით ენდომეტრიუმის რეცეფციულობის გაზრდაზე. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, დიენოგესტი მნიშვნელოვნად ამცირებს ენდომეტროიდულ ქსოვილში პროგესტერონის მიმართ რეზისტენტობას და დადებით გავლენას ახდენს ეუტოპიურ ენდომეტრიუმზე. Barra (2020) და სხვა თანაავტორების მიერ ჩატარებული რეტროსპექტიული კვლევის თანახმად, იმ ვიტრო განაყოფიერებამდე 3 თვით ადრე დიენოგესტის დანიშვნა აუმჯობესებს შვილოსნობის ფუნქციას პაციენტებში ენდომეტრიოზით, რაც შესაძლოა

ახსნას, როგორც დიენოგესტის დადებითი ეფექტით პროგესტერონის მიმართ რეზისტენტობის შემცირებაზე, ასევე მისი ანთებსაწინააღმდეგო და ანტიანგიოგენური აქტივობით. ამგვარად, ღრმა ენდომეტრიოზის კომბინირებული ქირურგიული და ჰორმონული თერაპია წარმოადგენს, როგორც ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული უნაყოფობის, ასევე ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული ტკივილის მკურნალობის ეფექტური მეთოდს. ღრმა ენდომეტრიოზის ლაპაროსკოპიული მკურნალობის შემდეგ, დიენოგესტის თუნდაც მცირე ხნით გამოყენებამ შესაძლოა გააუმჯობესოს ორსულობის გამოსავალი და უზრუნველყოს მენჯის არეში ტკივილის ეფექტური კუპირება.

VI. დასკვნები

1. უნაყოფო პაციენტებში ღრმა ენდომეტრიოზით, ლაპაროსკოპიული მკურნალობიდან 9 თვის შემდეგ, კლინიკურ ორსულობათა სიხშირე სარწმუნოდ უფრო მაღალია იმ პაციენტებში, რომლებსაც პოსტოპერაციულ პერიოდში დაენიშნათ პრეპარატი დიენოგესტი, იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებსაც ჩაუტარდათ მხოლოდ ქირურგიული ჩარევა.
2. უნაყოფო პაციენტებში ღრმა ენდომეტრიოზით, ლაპაროსკოპიული მკურნალობიდან 9 თვის შემდეგ, ორსულობა დგება სარწმუნოდ ადრე ვადებში იმ პაციენტებში, რომლებსაც პოსტოპერაციულ პერიოდში დაენიშნათ პრეპარატი დიენოგესტი, იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებსაც ჩაუტარდათ მხოლოდ ქირურგიული ჩარევა.
3. საწყის მაჩვენებელთან შედარებით, დისმენორეის და მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილის საშუალო ინტენსივობა სარწმუნოდ მცირდება პაციენტებში, რომელთაც ჩაუტარდათ კომბინირებული ქირურგიული და ჰორმონული მკურნალობა და ასევე იმ პაციენტებში, რომელთაც ჩაუტარდათ მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობა.
4. პაციენტებს, რომელთაც პოსტოპერაციულად დაენიშნათ დიენოგესტი, ოპერაციიდან 9 თვის შემდეგ აღენიშნებოდათ დისმენორეის და მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილის ინტენსივობის სარწმუნოდ უფრო დაბალი საშუალო მაჩვენებელი, საკონტროლო ჯგუფის შესაბამის მაჩვენებელთან შედარებით.
5. ღრმა ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული უნაყოფობის, ასევე ზომიერი და ძლიერი დისმენორეის დროს, კომბინირებული ქირურგიული და ჰორმონული მკურნალობა წარმოადგენს უფრო ეფექტურ მეთოდს მხოლოდ ქირურგიულ მკურნალობასთან შედარებით.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

- უნაყოფო ქალებში ღრმა ენდომეტრიოზით, მიზანშეწონილად უნდა ჩაითვალოს კომბინირებული ქირურგიული და ჰორმონული მკურნალობის პრაქტიკაში დანერგვა როგორც უნაყოფობის მკურნალობის ეფექტური მეთოდის.
- უნაყოფო პაციენტებში ღრმა ენდომეტრიოზით, რომლებსაც სურთ ორსულობა, ოპერაციის შემდგომ დიენოგესტის გამოყენებით შესაძლებელი იქნება ორსულობის გაუმჯობესებული შედეგების მიღება.
- პაციენტებში, რომლებსაც არ სურთ ორსულობა, კომბინირებული (ქირურგიული და ჰორმონული) თერაპიით მიიღწევა ენდომეტრიოზით გამონვეული ტკივილის ეფექტური კუპირება, რაც დადებით გავლენას მოახდენს პაციენტების ცხოვრების ხარისხზე.
- ღრმა ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში კომბინირებული ქირურგიული და ჰორმონული თერაპიის გამოყენებით შესაძლებელია რეციდივების განვითარების რისკის შემცირება.

VII. გამოყენებული ლიტერატურა

1. Abd El-Kader, A. I., Gonied, A. S., Lotfy Mohamed, M., & Lotfy Mohamed, S. (2019). Impact of Endometriosis-Related Adhesions on Quality of Life among Infertile Women. *International journal of fertility & sterility*, 13(1), 72–76.
<https://doi.org/10.22074/ijfs.2019.5572>
2. Abrão, M. S., Petraglia, F., Falcone, T., Keckstein, J., Osuga, Y., & Chapron, C. (2015). Deep endometriosis infiltrating the recto-sigmoid: critical factors to consider before management. *Human reproduction update*, 21(3), 329–339.
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmv003>
3. Adachi, K., Takahashi, K., Nakamura, K., Otake, A., Sasamoto, N., Miyoshi, Y., Shioji, M., Yamamoto, Y., Fujitani, M., Wakimoto, A., Tokuhira, A., Kobayashi, E., Yoshimura, A., Sawada, K., & Kimura, T. (2016). Postoperative administration of dienogest for suppressing recurrence of disease and relieving pain in subjects with ovarian endometriomas. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 32(8), 646–649.
<https://doi.org/10.3109/09513590.2016.1147547>
4. Adamson, G.D., Kennedy, S.H., & Hummelshoj, L. (2010). Creating Solutions in Endometriosis: Global Collaboration through the World Endometriosis Research Foundation. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*, 2, 3 - 6.
5. Adamson, G. D., & Pasta, D. J. (2010). Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertility and sterility*, 94(5), 1609–1615.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.035>
6. Alkatout, I., Wedel, T., & Maass, N. (2018). Kombinierte Therapie der Endometriose: Radikal und schonend zugleich [Combined treatment of endometriosis: radical yet gentle]. *Aktuelle Urologie*, 49(1), 60–72. <https://doi.org/10.1055/s-0043-122175>
7. Al-Sabbagh, M., Lam, E. W., & Brosens, J. J. (2012). Mechanisms of endometrial progesterone resistance. *Molecular and cellular endocrinology*, 358(2), 208–215.
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.10.035>
8. Arcoverde, F., Andres, M. P., Souza, C. C., Neto, J. S., & Abrão, M. S. (2021). Deep

- endometriosis: medical or surgical treatment?. *Minerva obstetrics and gynecology*, 73(3), 341–346. <https://doi.org/10.23736/S2724-606X.21.04705-5>
9. Arici, A., Oral, E., Bukulmez, O., Duleba, A., Olive, D. L., & Jones, E. E. (1996). The effect of endometriosis on implantation: results from the Yale University in vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertility and sterility*, 65(3), 603–607. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)58162-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)58162-x)
10. Asante, A., & Taylor, R. N. (2011). Endometriosis: the role of neuroangiogenesis. *Annual review of physiology*, 73, 163–182. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-012110-142158>
11. Attia, G. R., Zeitoun, K., Edwards, D., Johns, A., Carr, B. R., & Bulun, S. E. (2000). Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 85(8), 2897–2902. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.8.6739>
12. Ávila, I., Costa, L. M. P., Soto, M., Jr, Filogônio, I. D. S., & Carneiro, M. M. (2014). Safe multidisciplinary approach in deeply infiltrating endometriosis (DIE): is it feasible?. *JBRA assisted reproduction*, 18(4), 139–143. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20140020>
13. Barra, F., Laganà, A. S., Scala, C., Garzon, S., Ghezzi, F., & Ferrero, S. (2020). Pretreatment with dienogest in women with endometriosis undergoing IVF after a previous failed cycle. *Reproductive biomedicine online*, 41(5), 859–868. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.07.022>
14. Barra F, Scala C, Ferrero S. Current understanding on pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of progestins for treating pain associated to endometriosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018 Apr;14(4):399-415. doi: 10.1080/17425255.2018.1461840. Epub 2018 Apr 10. PMID: 29617576.
15. Bazot, M., Lafont, C., Rouzier, R., Roseau, G., Thomassin-Naggara, I., & Daraï, E. (2009). Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertility and sterility*, 92(6), 1825–1833. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.09.005>
16. Becker, C. M., Bokor, A., Heikinheimo, O., Horne, A., Jansen, F., Kiesel, L., King, K., Kvaskoff, M., Nap, A., Petersen, K., Saridogan, E., Tomassetti, C., van Hanegem, N., Vulliemoz, N., Vermeulen, N., & ESHRE Endometriosis Guideline Group (2022). ESHRE

guideline: endometriosis. *Human reproduction open*, 2022(2), hoac009.

<https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>

17. Becker, C. M., Gattrell, W. T., Gude, K., & Singh, S. S. (2017). Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review. *Fertility and sterility*, 108(1), 125–136. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.004>

18. Bizzarri, N., Remorgida, V., Leone Roberti Maggiore, U., Scala, C., Tafi, E., Ghirardi, V., Salvatore, S., Candiani, M., Venturini, P. L., & Ferrero, S. (2014). Dienogest in the treatment of endometriosis. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 15(13), 1889–1902.

<https://doi.org/10.1517/14656566.2014.943734>

19. Bonavina, G., & Taylor, H. S. (2022). Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Frontiers in endocrinology*, 13, 1020827.

<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1020827>

20. Bourdel, N., Alves, J., Pickering, G., Ramilo, I., Roman, H., & Canis, M. (2015). Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale?. *Human reproduction update*, 21(1), 136–152. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu046>

21. Brosens, I., Brosens, J. J., & Benagiano, G. (2012). The eutopic endometrium in endometriosis: are the changes of clinical significance?. *Reproductive biomedicine online*, 24(5), 496–502. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.01.022>

22. Brosens, I., Gordts, S., & Benagiano, G. (2013). Endometriosis in adolescents is a hidden, progressive and severe disease that deserves attention, not just compassion. *Human reproduction (Oxford, England)*, 28(8), 2026–2031. <https://doi.org/10.1093/humrep/det243>

23. Bulletti, C., Coccia, M. E., Battistoni, S., & Borini, A. (2010). Endometriosis and infertility. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 27(8), 441–447. <https://doi.org/10.1007/s10815-010-9436-1>

24. Bulun S. E. (2009). Endometriosis. *The New England journal of medicine*, 360(3), 268–279. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804690>

25. Bulun, S. E., Cheng, Y. H., Pavone, M. E., Yin, P., Imir, G., Utsunomiya, H., Thung, S., Xue, Q., Marsh, E. E., Tokunaga, H., Ishikawa, H., Kurita, T., & Su, E. J. (2010). 17Beta-hydroxysteroid dehydrogenase-2 deficiency and progesterone resistance in endometriosis. *Seminars in reproductive medicine*, 28(1), 44–50. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1242992>

<https://doi.org/10.1055/s-0029-1242992>

26. Bulun S. E. (2009). Endometriosis. *The New England journal of medicine*, 360(3), 268–279. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804690>

27. Bulun, S. E., Cheng, Y. H., Pavone, M. E., Yin, P., Imir, G., Utsunomiya, H., Thung, S., Xue, Q., Marsh, E. E., Tokunaga, H., Ishikawa, H., Kurita, T., & Su, E. J. (2010). 17Beta-hydroxysteroid dehydrogenase-2 deficiency and progesterone resistance in endometriosis. *Seminars in reproductive medicine*, 28(1), 44–50. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1242992>

26. Burney, R. O., & Giudice, L. C. (2012). Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertility and sterility*, *98*(3), 511–519.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.029>
27. Byrne, D., Curnow, T., Smith, P., Cutner, A., Saridogan, E., Clark, T. J., & BSGE Endometriosis Centres (2018). Laparoscopic excision of deep rectovaginal endometriosis in BSGE endometriosis centres: a multicentre prospective cohort study. *BMJ open*, *8*(4), e018924. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018924>
28. Carneiro, M. M., Costa, L. M. P., & Ávila, I. (2017). To operate or not to operate on women with deep infiltrating endometriosis (DIE) before in vitro fertilization (IVF). *JBRA assisted reproduction*, *21*(2), 120–125. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20170027>
29. Casals, G., Carrera, M., Domínguez, J. A., Abrão, M. S., & Carmona, F. (2021). Impact of Surgery for Deep Infiltrative Endometriosis before In Vitro Fertilization: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of minimally invasive gynecology*, *28*(7), 1303–1312.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2021.02.007>
30. Cea Soriano, L., López-García, E., Schulze-Rath, R., & García Rodríguez, L. A. (2017). Incidence, treatment and recurrence of endometriosis in a UK-based population analysis using data from The Health Improvement Network and the Hospital Episode Statistics database. *The European journal of contraception & reproductive health care : the official journal of the European Society of Contraception*, *22*(5), 334–343.
<https://doi.org/10.1080/13625187.2017.1374362>
31. Chapron, C., Pietin-Vialle, C., Borghese, B., Davy, C., Foulot, H., & Chopin, N. (2009). Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertility and sterility*, *92*(2), 453–457.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.06.003>
32. Chen, I., Veth, V. B., Choudhry, A. J., Murji, A., Zakhari, A., Black, A. Y., Agarpao, C., & Maas, J. W. (2020). Pre- and postsurgical medical therapy for endometriosis surgery. *The Cochrane database of systematic reviews*, *11*(11), CD003678.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003678.pub3>
33. Cho, B., Roh, J. W., Park, J., Jeong, K., Kim, T. H., Kim, Y. S., Kwon, Y. S., Cho, C. H., Park, S. H., & Kim, S. H. (2020). Safety and Effectiveness of Dienogest (Visanne®) for Treatment of Endometriosis: A Large Prospective Cohort Study. *Reproductive sciences*

- (*Thousand Oaks, Calif.*), 27(3), 905–915. <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00094-5>
34. Clement, P.B., Young, R.H. (2014). *Atlas of Gynecologic Surgical Pathology* (3rd ed.). Elsevier Inc.
35. Coccolini, F., Ansaloni, L., Manfredi, R., Campanati, L., Poiasina, E., Bertoli, P., Capponi, M. G., Sartelli, M., Di Saverio, S., Cucchi, M., Lazzareschi, D., Pisano, M., & Catena, F. (2013). Peritoneal adhesion index (PAI): proposal of a score for the "ignored iceberg" of medicine and surgery. *World journal of emergency surgery : WJES*, 8(1), 6. <https://doi.org/10.1186/1749-7922-8-6>
36. Cohen Ben-Meir, L., Soriano, D., Zajicek, M., Yulzari, V., Bouaziz, J., Beer-Gabel, M., & Eisenberg, V. H. (2022). The Association Between Gastrointestinal Symptoms and Transvaginal Ultrasound Findings in Women Referred for Endometriosis Evaluation: A Prospective Pilot Study. Zusammenhang zwischen gastrointestinalen Symptomen und Befunden im transvaginalen Ultraschall bei Frauen mit Endometriose-Diagnostik: Eine prospektive Pilotstudie. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*, 43(5), e81–e89. <https://doi.org/10.1055/a-1300-1887>
37. Coutinho, A., Jr, Bittencourt, L. K., Pires, C. E., Junqueira, F., Lima, C. M., Coutinho, E., Domingues, M. A., Domingues, R. C., & Marchiori, E. (2011). MR imaging in deep pelvic endometriosis: a pictorial essay. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 31(2), 549–567. <https://doi.org/10.1148/rg.312105144>
38. Dai, Y., Leng, J. H., Lang, J. H., Li, X. Y., & Zhang, J. J. (2012). Anatomical distribution of pelvic deep infiltrating endometriosis and its relationship with pain symptoms. *Chinese medical journal*, 125(2), 209–213.
39. D'Alterio, M. N., D'Ancona, G., Raslan, M., Tinelli, R., Daniilidis, A., & Angioni, S. (2021). Management Challenges of Deep Infiltrating Endometriosis. *International journal of fertility & sterility*, 15(2), 88–94. <https://doi.org/10.22074/IJFS.2020.134689>
40. Daniilidis, A., Angioni, S., Di Michele, S., Dinas, K., Gkrozou, F., & D'Alterio, M. N. (2022). Deep Endometriosis and Infertility: What Is the Impact of Surgery?. *Journal of clinical medicine*, 11(22), 6727. <https://doi.org/10.3390/jcm11226727>
41. D'Hooghe, T.M., Bambra, C.S., Raeymaekers, B.M., & Koninckx, P.R. (1996). Development of Spontaneous Endometriosis in Baboons. *Obstetrics & Gynecology*, 88, 462–466.

42. Dobrokhotova, JE., Ilyina, IJ., Grishin, II., Ibragimova, DM., Kalimatova, DM., Narimanova, MR., Bondarenko, K.R., Ilchenko, V.J. (2017). Evaluation of dienogest treatment efficacy in patients with endometriosis. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*, 9(1), 44–49. <https://doi.org/10.5301/je.5000268>
43. Donnez, J., & Squifflet, J. (2010). Complications, pregnancy and recurrence in a prospective series of 500 patients operated on by the shaving technique for deep rectovaginal endometriotic nodules. *Human reproduction (Oxford, England)*, 25(8), 1949–1958. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq135>
44. Dubernard, G., Piketty, M., Rouzier, R., Houry, S., Bazot, M., & Darai, E. (2006). Quality of life after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)*, 21(5), 1243–1247. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei491>
45. Duffy, J. M., Arambage, K., Correa, F. J., Olive, D., Farquhar, C., Garry, R., Barlow, D. H., & Jacobson, T. Z. (2014). Laparoscopic surgery for endometriosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, (4), CD011031. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011031.pub2>
46. Dunselman, G. A., Vermeulen, N., Becker, C., Calhaz-Jorge, C., D'Hooghe, T., De Bie, B., Heikinheimo, O., Horne, A. W., Kiesel, L., Nap, A., Prentice, A., Saridogan, E., Soriano, D., Nelen, W., & European Society of Human Reproduction and Embryology (2014). ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)*, 29(3), 400–412. <https://doi.org/10.1093/humrep/det457>
47. Dyson, M. T., & Bulun, S. E. (2012). Cutting SRC-1 down to size in endometriosis. *Nature medicine*, 18(7), 1016–1018. <https://doi.org/10.1038/nm.2855>
48. Endo, T., Ogushi, F., & Sone, S. (1996). LPS-dependent cyclooxygenase-2 induction in human monocytes is down-regulated by IL-13, but not by IFN-gamma. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 156(6), 2240–2246.
49. Fauconnier, A., Chapron, C., Dubuisson, J. B., Vieira, M., Dousset, B., & Bréart, G. (2002). Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertility and sterility*, 78(4), 719–726. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)03331-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)03331-9)
50. FERRIMAN, D., & GALLWEY, J. D. (1961). Clinical assessment of body hair growth in women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 21, 1440–1447. <https://doi.org/10.1210/jcem-21-11-1440>

51. Flores, I., Rivera, E., Ruiz, L. A., Santiago, O. I., Vernon, M. W., & Appleyard, C. B. (2007). Molecular profiling of experimental endometriosis identified gene expression patterns in common with human disease. *Fertility and sterility*, *87*(5), 1180–1199. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.07.1550>
52. Foti, P. V., Farina, R., Palmucci, S., Vizzini, I. A. A., Libertini, N., Coronella, M., Spadola, S., Caltabiano, R., Iraci, M., Basile, A., Milone, P., Cianci, A., & Ettore, G. C. (2018). Endometriosis: clinical features, MR imaging findings and pathologic correlation. *Insights into imaging*, *9*(2), 149–172. <https://doi.org/10.1007/s13244-017-0591-0>
53. García Uranga-Romano, J., Hernández-Valencia, M., Zárata, A., & Basavilvazo-Rodríguez, M. A. (2017). Evaluación de dienogest en el tratamiento del dolor pélvico asociado a la endometriosis. Un metaanálisis de su efectividad [Dienogest usefulness in pelvic pain due to endometriosis. A meta-analysis of its effectiveness]. *Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, *55*(4), 452–455.
54. Gargett, C. E., & Masuda, H. (2010). Adult stem cells in the endometrium. *Molecular human reproduction*, *16*(11), 818–834. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaq061>
55. Gebel, H. M., Braun, D. P., Tambur, A., Frame, D., Rana, N., & Dmowski, W. P. (1998). Spontaneous apoptosis of endometrial tissue is impaired in women with endometriosis. *Fertility and sterility*, *69*(6), 1042–1047. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(98\)00073-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(98)00073-9)
56. Gershenson, D. M., Lentz, G. M., Valea, F. A., & Lobo, R. A. (2022). *Comprehensive gynecology*. Elsevier.
57. González-Pezzat, I., Soto-Pérez-de-Celis, E., & García-Lascurain, J. L. (2011). Bowel endometriosis as an unusual cause of rectal bleeding. *The American surgeon*, *77*(2), 239–241.
58. Halban J. Hysteroadenosis metastatica (1925). *Zentralbl. Gynakol.* *7*, 387–397.
59. Halme, J., Hammond, M. G., Hulka, J. F., Raj, S. G., & Talbert, L. M. (1984). Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstetrics and gynecology*, *64*(2), 151–154.
60. Han, J. Y., Lee, E. J., Jee, B. C., & Kim, S. H. (2018). Menstrual characteristics in Korean women with endometriosis: a pilot study. *Obstetrics & gynecology science*, *61*(1), 142–146. <https://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.1.142>
61. Hayashi, A., Tanabe, A., Kawabe, S., Hayashi, M., Yuguchi, H., Yamashita, Y., Okuda, K.,

- & Ohmichi, M. (2012). Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis. *Journal of ovarian research*, 5(1), 31.
<https://doi.org/10.1186/1757-2215-5-31>
62. Hickey, M., Ballard, K., & Farquhar, C. (2014). Endometriosis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 348, g1752. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1752>
63. Hirata, T., Koga, K., & Osuga, Y. (2020). Extra-pelvic endometriosis: A review. *Reproductive medicine and biology*, 19(4), 323–333.
<https://doi.org/10.1002/rmb2.12340>
64. Horton, J., Sterrenburg, M., Lane, S., Maheshwari, A., Li, T. C., & Cheong, Y. (2019). Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*, 25(5), 592–632. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz012>
65. Howard F. M. (2009). Endometriosis and mechanisms of pelvic pain. *Journal of minimally invasive gynecology*, 16(5), 540–550. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2009.06.017>
66. Hoyle, A. T., & Puckett, Y. (2023). Endometrioma. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
67. Hwu, Y. M., Wu, F. S., Li, S. H., Sun, F. J., Lin, M. H., & Lee, R. K. (2011). The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on serum anti-Müllerian hormone levels. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 9, 80. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-80>
68. International Working Group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES, Tomassetti, C., Johnson, N. P., Petrozza, J., Abrao, M. S., Einarsson, J. I., Horne, A. W., Lee, T. T. M., Missmer, S., Vermeulen, N., Zondervan, K. T., Grimbizis, G., & De Wilde, R. L. (2021). An International Terminology for Endometriosis, 2021. *Facts, views & vision in ObGyn*, 13(4), 295–304. <https://doi.org/10.52054/FVVO.13.4.036>
69. Johnson, N. P., Hummelshoj, L., Adamson, G. D., Keckstein, J., Taylor, H. S., Abrao, M. S., Bush, D., Kiesel, L., Tamimi, R., Sharpe-Timms, K. L., Rombauts, L., Giudice, L. C., & World Endometriosis Society Sao Paulo Consortium (2017). World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)*, 32(2), 315–324. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew293>
70. Kalaitzopoulos, D. R., Samartzis, N., Kolovos, G. N., Mareti, E., Samartzis, E. P., Eberhard, M., Dinas, K., & Daniilidis, A. (2021). Treatment of endometriosis: a review with comparison

- of 8 guidelines. *BMC women's health*, 21(1), 397. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01545-5>
71. Keckstein, J., & Hudelist, G. (2021). Classification of deep endometriosis (DE) including bowel endometriosis: From r-ASRM to #Enzian-classification. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 71, 27–37. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.11.004>
72. Khashchenko, E. P., Uvarova, E. V., Chuprynin, V. D., Pustynnikova, M. Y., Fatkhudinov, T. K., Elchaninov, A. V., Gardanova, Z. R., Ivanets, T. Y., Vysokikh, M. Y., & Sukhikh, G. T. (2023). Pelvic Pain, Mental Health and Quality of Life in Adolescents with Endometriosis after Surgery and Dienogest Treatment. *Journal of clinical medicine*, 12(6), 2400. <https://doi.org/10.3390/jcm12062400>
73. Kim, S. A., Um, M. J., Kim, H. K., Kim, S. J., Moon, S. J., & Jung, H. (2016). Study of dienogest for dysmenorrhea and pelvic pain associated with endometriosis. *Obstetrics & gynecology science*, 59(6), 506–511. <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.6.506>
74. Kondo, W., Ribeiro, R., Trippia, C., & Zomer, M. T. (2012). Endometriose profunda infiltrativa: distribuição anatômica e tratamento cirúrgico [Deep infiltrating endometriosis: anatomical distribution and surgical treatment]. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*, 34(6), 278–284.
75. Koninckx, P. R., Ussia, A., Adamyan, L., Tahlak, M., Keckstein, J., Wattiez, A., & Martin, D. C. (2021). The epidemiology of endometriosis is poorly known as the pathophysiology and diagnosis are unclear. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 71, 14–26. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.08.005>
76. Koninckx, P. R., Ussia, A., Adamyan, L., Wattiez, A., & Donnez, J. (2012). Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertility and sterility*, 98(3), 564–571. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.07.1061>
77. Laganà, A. S., & La Rosa, V. L. (2020). Multidisciplinary management of endometriosis: current strategies and future challenges. *Minerva medica*, 111(1), 18–20. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.19.06370-5>
78. Lee, D. Y., Lee, J. Y., Seo, J. W., Yoon, B. K., & Choi, D. (2016). Gonadotropin-releasing hormone agonist with add-back treatment is as effective and tolerable as dienogest in preventing pain recurrence after laparoscopic surgery for endometriosis. *Archives of gynecology and obstetrics*, 294(6), 1257–1263. <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4184-9>

79. Lee, S. Y., Koo, Y. J., & Lee, D. H. (2021). Classification of endometriosis. *Yeungnam University journal of medicine*, *38*(1), 10–18. <https://doi.org/10.12701/yujm.2020.00444>
80. Liu, H., & Lang, J. H. (2011). Is abnormal eutopic endometrium the cause of endometriosis? The role of eutopic endometrium in pathogenesis of endometriosis. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, *17*(4), RA92–RA99. <https://doi.org/10.12659/msm.881707>
81. Liu, Y., Gong, H., Gou, J., Liu, X., & Li, Z. (2021). Dienogest as a Maintenance Treatment for Endometriosis Following Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in medicine*, *8*, 652505. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.652505>
82. Liu, Y., & Zhang, W. (2017). Association between body mass index and endometriosis risk: a meta-analysis. *Oncotarget*, *8*(29), 46928–46936. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14916>
83. Machens, K., Afhüppe, W., Schulz, K., Diefenbach, B., Schütt, T., Faustmann, J., Reischl. (2011). Dienogest-induced changes to gene expression in the endometrium: potential relevance for endometriosis treatment. *Human Reproduction*, *26*(1), 239. <https://doi.org/10.1093/humrep/26.s1.80>
84. Maiorana, A., Incandela, D., Parazzini, F., Alio, W., Mercurio, A., Giambanco, L., & Alio, L. (2017). Efficacy of dienogest in improving pain in women with endometriosis: a 12-month single-center experience. *Archives of gynecology and obstetrics*, *296*(3), 429–433. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4442-5>
85. Malik, R., & Mann, M. K. (2021). Role of Dienogest in Endometriosis in Young Women. *Journal of obstetrics and gynaecology of India*, *71*(5), 522–529. <https://doi.org/10.1007/s13224-021-01483-0>
86. Marcellin, L., Santulli, P., Pinzauti, S., Bourdon, M., Lamau, M. C., Borghese, B., Petraglia, F., & Chapron, C. (2019). Age at menarche does not correlate with the endometriosis phenotype. *PloS one*, *14*(7), e0219497. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219497>
87. Marinho, M. C. P., Magalhaes, T. F., Fernandes, L. F. C., Augusto, K. L., Brillhante, A. V. M., & Bezerra, L. R. P. S. (2018). Quality of Life in Women with Endometriosis: An Integrative Review. *Journal of women's health (2002)*, *27*(3), 399–408. <https://doi.org/10.1089/jwh.2017.6397>

88. McLaren, J., Dealtry, G., Prentice, A., Charnock-Jones, D. S., & Smith, S. K. (1997). Decreased levels of the potent regulator of monocyte/macrophage activation, interleukin-13, in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)*, *12*(6), 1307–1310. <https://doi.org/10.1093/humrep/12.6.1307>
89. Meuleman, C., Vandenabeele, B., Fieuws, S., Spiessens, C., Timmerman, D., & D'Hooghe, T. (2009). High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertility and sterility*, *92*(1), 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.04.056>
90. Meyer, R. (2024). Zur Frage der heterotopen Epithelwucherung, insbesondere des Peritonealepithels und in den Ovarien. *Virchows Arch. path Anat.* *250*, 595–610. <https://doi.org/10.1007/BF01891397>
91. Moore, C., Carol, W., Gräser, T., Mellinger, U., & Walter, F. (1999). Influence of dienogest on ovulation in young fertile women. *Clinical drug investigation*, *18*, 271–278.
92. Mori, T., Ito, F., Matsushima, H., Takaoka, O., Koshihara, A., Tanaka, Y., Kusuki, I., & Kitawaki, J. (2015). Dienogest reduces HSD17β1 expression and activity in endometriosis. *The Journal of endocrinology*, *225*(2), 69–76. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0052>
93. Morotti, M., Sozzi, F., Remorgida, V., Venturini, P. L., & Ferrero, S. (2014). Dienogest in women with persistent endometriosis-related pelvic pain during norethisterone acetate treatment. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, *183*, 188–192. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.10.036>
94. Muhaidat, N., Saleh, S., Fram, K., Nabhan, M., Almahallawi, N., Alryalat, S. A., Elfalah, M., & Elfalah, M. (2021). Prevalence of endometriosis in women undergoing laparoscopic surgery for various gynaecological indications at a Jordanian referral centre: gaining insight into the epidemiology of an important women's health problem. *BMC women's health*, *21*(1), 381. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01530-y>
95. Murji, A., Biberoğlu, K., Leng, J., Mueller, M. D., Römer, T., Vignali, M., & Yarmolinskaya, M. (2020). Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary. *Current medical research and opinion*, *36*(5), 895–907. <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1744120>
96. Muzii L, Di Tucci C, Galati G, Carbone F, Palaia I, Bogani G, Perniola G, Tomao F,

- Kontopantelis E, Di Donato V. The Efficacy of Dienogest in Reducing Disease and Pain Recurrence After Endometriosis Surgery: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Reprod Sci.* 2023 Nov;30(11):3135-3143. doi: 10.1007/s43032-023-01266-0. Epub 2023 May 22. PMID: 37217824; PMCID: PMC10643411.
97. Neamtu, R., Dahma, G., Mocanu, A. G., Bernad, E., Silaghi, C. I., Stelea, L., Citu, C., Dobrescu, A., Bratosin, F., Grigoras, M. L., Motoc, A., Dema, S., Craina, M., Chiriac, V. D., & Gluhovschi, A. (2022). Challenges in Diagnosis and Prevention of Iatrogenic Endometriosis as a Long-Term Surgical Complication after C-Section. *International journal of environmental research and public health*, 19(5), 2791.
<https://doi.org/10.3390/ijerph19052791>
98. Nirgianakis K, Ma L, McKinnon B, Mueller MD. Recurrence Patterns after Surgery in Patients with Different Endometriosis Subtypes: A Long-Term Hospital-Based Cohort Study. *J Clin Med.* 2020;9(2):496. Published 2020 Feb 11. doi:10.3390/jcm9020496
99. Nisolle, M., & Donnez, J. (1997). Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertility and sterility*, 68(4), 585–596. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)00191-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)00191-x)
100. Nnoaham, K. E., Hummelshoj, L., Webster, P., d'Hooghe, T., de Cicco Nardone, F., de Cicco Nardone, C., Jenkinson, C., Kennedy, S. H., Zondervan, K. T., & World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health consortium (2011). Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertility and sterility*, 96(2), 366–373.e8.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.05.090>
101. Olive, D. L., & Henderson, D. Y. (1987). Endometriosis and mullerian anomalies. *Obstetrics and gynecology*, 69(3 Pt 1), 412–415.
102. Patel, B., Elguero, S., Thakore, S., Dahoud, W., Bedaiwy, M., & Mesiano, S. (2015). Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Human reproduction update*, 21(2), 155–173. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu056>
103. Patel, B. G., Rudnicki, M., Yu, J., Shu, Y., & Taylor, R. N. (2017). Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 96(6), 623–632. <https://doi.org/10.1111/aogs.13156>
104. Pellicer, A., Oliveira, N., Ruiz, A., Remohí, J., & Simón, C. (1995). Exploring the

- mechanism(s) of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. *Human reproduction (Oxford, England)*, *10 Suppl 2*, 91–97. https://doi.org/10.1093/humrep/10.suppl_2.91
105. Perelló, M., Martínez-Zamora, M. A., Torres, X., Munrós, J., Llecha, S., De Lazzari, E., Balasch, J., & Carmona, F. (2017). Markers of deep infiltrating endometriosis in patients with ovarian endometrioma: a predictive model. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, *209*, 55–60. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.11.024>
106. Peterson, C. M., Johnstone, E. B., Hammoud, A. O., Stanford, J. B., Varner, M. W., Kennedy, A., Chen, Z., Sun, L., Fujimoto, V. Y., Hediger, M. L., Buck Louis, G. M., & ENDO Study Working Group (2013). Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study. *American journal of obstetrics and gynecology*, *208*(6), 451.e1–451.e4511. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.02.040>
107. Practice bulletin no. 114: management of endometriosis. (2010). *Obstetrics and gynecology*, *116*(1), 223–236. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181e8b073>
108. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2012). Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertility and sterility*, *98*(3), 591–598. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.05.031>
109. Rahman, S., Youssef, Y., Maroun, G., Inaty, D., Kheil, M. H., & Moawad, G. (2023). Eyes, menstruation and endometriosis. *Facts, views & vision in ObGyn*, *15*(2), 107–113. <https://doi.org/10.52054/FVVO.15.2.074>
110. Ray, K., Fahrman, J., Mitchell, B., Paul, D., King, H., Crain, C., Cook, C., Golovko, M., Brose, S., Golovko, S., & Santanam, N. (2015). Oxidation-sensitive nociception involved in endometriosis-associated pain. *Pain*, *156*(3), 528–539. <https://doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460321.72396.88>
111. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. (1997). *Fertility and sterility*, *67*(5), 817–821. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)81391-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)81391-x)
112. Rolla E. (2019). Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Research*, *8*, F1000 Faculty Rev-529. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14817.1>

113. Römer T. (2018). Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice. *Archives of gynecology and obstetrics*, *298*(4), 747–753. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4864-8>
114. Rowlands, I. J., Abbott, J. A., Montgomery, G. W., Hockey, R., Rogers, P., & Mishra, G. D. (2021). Prevalence and incidence of endometriosis in Australian women: a data linkage cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, *128*(4), 657–665. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16447>
115. Samadieh, Y., Favaedi, R., Ramezanali, F., Afsharian, P., Aflatoonian, R., & Shahhoseini, M. (2019). Epigenetic Dynamics of HOXA10 Gene in Infertile Women With Endometriosis. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, *26*(1), 88–96. <https://doi.org/10.1177/1933719118766255>
116. Sampson, J.A. (1927) Peritoneal Endometriosis Due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Peritoneal Cavity. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, *14*, 442-469. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(15\)30003-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(15)30003-X)
117. Santulli, P., Chouzenoux, S., Fiorese, M., Marcellin, L., Lemarechal, H., Millischer, A. E., Batteux, F., Borderie, D., & Chapron, C. (2015). Protein oxidative stress markers in peritoneal fluids of women with deep infiltrating endometriosis are increased. *Human reproduction (Oxford, England)*, *30*(1), 49–60. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu290>
118. Sasagawa, S., Shimizu, Y., Kami, H., Takeuchi, T., Mita, S., Imada, K., Kato, S., & Mizuguchi, K. (2008). Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids*, *73*(2), 222–231. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2007.10.003>
119. Shafir, A. L., Farland, L. V., Shah, D. K., Harris, H. R., Kvaskoff, M., Zondervan, K., & Missmer, S. A. (2018). Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, *51*, 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001>
120. Sherwin, J. R., Sharkey, A. M., Mihalyi, A., Simsa, P., Catalano, R. D., & D'Hooghe, T. M. (2008). Global gene analysis of late secretory phase, eutopic endometrium does not provide the basis for a minimally invasive test of endometriosis. *Human reproduction*

- (*Oxford, England*), 23(5), 1063–1068. <https://doi.org/10.1093/humrep/den078>
121. Soliman, A. M., Surrey, E., Bonafede, M., Nelson, J. K., & Castelli-Haley, J. (2018). Real-World Evaluation of Direct and Indirect Economic Burden Among Endometriosis Patients in the United States. *Advances in therapy*, 35(3), 408–423. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0667-3>
122. Somigliana, E., Infantino, M., Candiani, M., Vignali, M., Chiodini, A., Busacca, M., & Vignali, M. (2004). Association rate between deep peritoneal endometriosis and other forms of the disease: pathogenetic implications. *Human reproduction (Oxford, England)*, 19(1), 168–171. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg513>
123. Sourial, S., Tempest, N., & Hapangama, D. K. (2014). Theories on the pathogenesis of endometriosis. *International journal of reproductive medicine*, 2014, 179515. <https://doi.org/10.1155/2014/179515>
124. Stepniewska, A., Pomini, P., Bruni, F., Mereu, L., Ruffo, G., Ceccaroni, M., Scioscia, M., Guerriero, M., & Minelli, L. (2009). Laparoscopic treatment of bowel endometriosis in infertile women. *Human reproduction (Oxford, England)*, 24(7), 1619–1625. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep083>
125. Tanbo, T., & Fedorcsak, P. (2017). Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 96(6), 659–667. <https://doi.org/10.1111/aogs.13082>
126. Tanmahasamut, P., Saejong, R., Rattanachaiyanont, M., Angsuwathana, S., Techatraisak, K., & Sanga-Areekul, N. (2017). Postoperative desogestrel for pelvic endometriosis-related pain: a randomized controlled trial. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 33(7), 534–539. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.12961241>.
127. Taylor, H.S., Pal, L. and Seli, E. (2020) *Clinical Gynecologic Endocrinology and infertility*. Philadelphia: Wolters Kluwer.
128. Trukhacheva, E., Lin, Z., Reierstad, S., Cheng, Y. H., Milad, M., & Bulun, S. E. (2009). Estrogen receptor (ER) beta regulates ERalpha expression in stromal cells derived from ovarian endometriosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 94(2), 615–622. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1466>
129. Vannuccini, S., Clemenza, S., Rossi, M., & Petraglia, F. (2022). Hormonal treatments for

- endometriosis: The endocrine background. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 23(3), 333–355. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09666-w>
130. Vercellini, P., Fedele, L., Aimi, G., Pietropaolo, G., Consonni, D., & Crosignani, P. G. (2007). Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Human reproduction (Oxford, England)*, 22(1), 266–271. <https://doi.org/10.1093/humrep/del339>
131. Vercellini, P., Viganò, P., Somigliana, E., & Fedele, L. (2014). Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nature reviews. Endocrinology*, 10(5), 261–275. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.255>
132. Wu, Y., Strawn, E., Basir, Z., Halverson, G., & Guo, S. W. (2006). Promoter hypermethylation of progesterone receptor isoform B (PR-B) in endometriosis. *Epigenetics*, 1(2), 106–111. <https://doi.org/10.4161/epi.1.2.2766>
133. Zhang, P., & Wang, G. (2023). Progesterone Resistance in Endometriosis: Current Evidence and Putative Mechanisms. *International journal of molecular sciences*, 24(8), 6992. <https://doi.org/10.3390/ijms24086992>
134. Zheng, L., Lin, V. C., & Mu, Y. (2016). Exploring Flexibility of Progesterone Receptor Ligand Binding Domain Using Molecular Dynamics. *PloS one*, 11(11), e0165824. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165824>
135. Zondervan, K. T., Becker, C. M., Koga, K., Missmer, S. A., Taylor, R. N., & Viganò, P. (2018). Endometriosis. *Nature reviews. Disease primers*, 4(1), 9. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0008-5>
136. Wardell, S. E., & Edwards, D. P. (2005). Mechanisms controlling agonist and antagonist potential of selective progesterone receptor modulators (SPRMs). *Seminars in reproductive medicine*, 23(1), 9–21. <https://doi.org/10.1055/s-2005-864030>
137. Weir, C. B., & Jan, A. (2023). BMI Classification Percentile And Cut Off Points. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
138. Working group of ESGE, ESHRE, and WES, Keckstein, J., Becker, C. M., Canis, M., Feki, A., Grimbizis, G. F., Hummelshoj, L., Nisolle, M., Roman, H., Saridogan, E., Tanos, V., Tomassetti, C., Ulrich, U. A., Vermeulen, N., & De Wilde, R. L. (2020). Recommendations for the surgical treatment of endometriosis. Part 2: deep endometriosis. *Human reproduction open*, 2020(1), hoaa002. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa002>

VIII. გამოქვეყნებული ნაშრომების სია

1. Skhirtladze, D., Kristesashvili, J., Charekishvili, R. Combined Surgical and Hormonal Approach as a Treatment Option for Deep Endometriosis. *Translational and Clinical Medicine - Georgian Medical Journal*, 2024, 9(1), 67-71. ISSN: 2346-8491
2. Skhirtladze, D., Kristesashvili, J., Charekishvili, R. Postoperative progestin therapy for pain relief in patients with deep endometriosis. *Experimental and Clinical Medicine Georgia*, 2023, 25(3), 135-141. Doi:<https://doi.org/10.52340/jecm.2023.05.28>
3. Skhirtladze D., Kristesashvili J., Charekishvili R. Efficacy of Postsurgical Medical Therapy for Infertile Patients with Deep Endometriosis. *Ginekol Pol.* Accepted for publication.

IX. მოხსენებები ნაშრომის თემაზე

1. The Effectiveness of Progestin as Postsurgical Add-on Therapy for Pain Relief in Patients with Deep Infiltrative Endometriosis. ISGE Abstracts of the 20th World Congress of the International Society of Gynecological Endocrinology 2022.
2. Postsurgical Medical Therapy for Patients with Deep Endometriosis. IAHR Abstracts of the 19th World Congress on Human Reproduction 2023.