

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო
უნივერსიტეტი

მედიცინის ფაკულტეტი
დოქტორანტურის საგანმანათლებლო პროგრამა
კლინიკური და ტრანსლაციური მედიცინა

ლელა ირემაძე

მინიმალური, მსუბუქი ენდომეტრიოზი და უნაყოფობა

მედიცინის აკადემიური დოქტორის ხარისხის მოსაპოვებლად
წარმოდგენილი

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

სამეცნიერო ხელმძღვანელები: პროფესორი არსენ გვენეტაძე
პროფესორი ტანოს ვასილიოსი

რეპროდუქტოლოგიის და მეანობა გინეკოლოგიის კათედრა

თბილისი, 2023

ს ა რ ჩ ე ვ ი

I შესავალი - კვლევითი თემის აქტუალობა.....	12
II ლიტერატურის მიმოხილვა.....	22
III კვლევის მეთოდოლოგია.....	45
IV კვლევის ეთიკის საკითხები.....	51
V კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი.....	51
VI დასკვნები და რეკომენდაციები	69
VII გამოყენებული ლიტერატურა ბიბლიოგრაფია.....	71
VIII გამოქვეყნებული ნაშრომების სია.....	88
IX მოხსენებები ნაშრომის თემაზე.....	89
X დანართები.....	89

გრაფიკები, დიაგრამები, სურათები

1. სურათი 1: ენდომეტრიოზის ხარისხის დადგენა ამერიკის რეპროდუქტოლოგთა ასოციაციის (rASRM) კლასიფიკაციის მიხედვით.....	14
2. სურათი 2: ენდომეტრიოზის ხარისხის დადგენა (enzian) კლასიფიკაციის მიხედვით.....	15
3. სურათი 3: ენდომეტრიოზის ნაყოფიერების ინდექსის დადგენა (EFI).....	17
4. სურათი 4: რეტროგრადული მენსტრუაცია	27
5. სურათი 5: ენდოკრინული, ინფლამატორული და იმუნური პროცესები ექტოპიურ ენდომეტრიუმში.....	30
6. სურათი 6: დისპარეუნია და სექსუალური კავშირის სიხშირე.....	33
7. სურათი 7: პერიტონეალური ფაქტორი ენდომეტრიოზის მქონე უნაყოფო პაციენტებში.....	34
8. სურათი 8: შეხორცებითი პროცესი მცირე მენჯი ღრუში ენდომეტრიოზის დროს	35
9. სურათი 9: ენდომეტრიოზის ბიომარკერები	38
10. სურათი 10: ენდომეტრიოზული ჰეტეროტოპიები მცირე მენჯის ღრუში.....	40
11. სურათი 11: ენდომეტრიუმის რეცეფციის დარღვევები ენდომეტრიოზის დროს	40
12. სურათი 12: ენდომეტრიუმის დეციდუალიზაციის მარეგულირებელი გენები.....	41
13. სურათი 12.1: ფალოპის მილების სიგრძის გაზომვა.....	48
14. სურათი 12.2: ფალოპის მილების ფიმბრიები.....	48
15. დიაგრამა 1: პაციენტთა განაწილება ასაკის მიხედვით	52
16. დიაგრამა 1.1: პაციენტთა განაწილება უნაყოფობის ხანგრძლივობის მიხედვით	53
17. დიაგრამა 1.2: პაციენტთა განაწილება სხეულის მასის მიხედვით.....	54
18. დიაგრამა 1.3: მავნე ჩვევების შეფასება პაციენტებში	55
19. დიაგრამა 1.4: პაციენტთა გადანაწილება ტკივილის ხარისხის მიხედვით	56

20. დიაგრამა, 1.5: ლაპაროსკოპიით გამოვლენილი სხვადასხვა ხარისხის ენდომეტრიოზი.....	57
21. დიაგრამა.1.6: კვლევის მე-2 ჯგუფის პაციენტებში ენდომეტრიოზის გამოვლენის სიხშირე;	58
22. დიაგრამა; 1.7: მიღებული ორსულობების სიხშირე ლაპაროსკოპიიდან 12 თვის განმავლობაში	59
23. დიაგრამა: 1.8: ლაპაროსკოპიული ჩარევის მეთოდების (ექსციზიო; ბიპოლარული 24. ელექტროკოაგულაცია) განაწილება კვლევის პაციენტებში	60
24. დიაგრამა: 1.9: ორსულობის სიხშირე, ლაპაროსკოპიული ჩარევის მეთოდების ჯგუფებში	61
25. სურათ14: მარცხენა და მარჯვენა ფალოპის მილის სიგრძის გაზომვა. (a) ამპულარული ნაწილი. b) ფიმბრიების ბოლო.....	61
26. ცხრილი 1: ფალოპის მილების სიგრძის განაწილება მინიმალური/მსუბუქი ენდომეტრიოზის პაციენტებში.....	62
27. ცხრილი 2: ორსულობის სიხშირეთა შეფასება პაციენტის ინიციალური მახასიათებლების მიხედვით.....	63
28. ცხრილი 3: ენდომეტრიოზის მახასიათებელთა სტატისტიკური შეფასება	65
29. ცხრილი 4: ენდომეტრიოზის მახასიათებელთა სტატისტიკური შეფასება	66

შემოკლებები

- ESHRE-European Society of Human Reproduction and Embryology – ევროპის ემბრიოლოგთა და რეპროდუქციის საზოგადოება
- RASRM- American Society for Reproductive Medicine – ამერიკის ემბრიოლოგთა და რეპროდუქციის საზოგადოება
- ESGE-European Society for Gynaecological Endoscopy – ევროპის გინეკოლოგ ენდოსკოპითა საზოგადოება
- EFI – Endometriosis fertility index - ენდომეტრიოზის ნაყოფიერების ინდექსი
- WERF-World Endometriosis Research Foundation – ენდომეტრიოზის კვლევის მსოფლიო ფონდი
- WHO-World Health Organization – მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაცია
- OCAC-Ovarian Cancer Association Consortiu
- ASPN-აქტიური ევრანის პლაზმური ნიტრიდირება
- CA-125 –კარბოჰიდრატული ანტიგენი
- AMH - ანტიმიულერული ჰორმონი
- FSH- ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონი
- LH - მალუთეინიზირებელი ჰორმონი
- E2 -ესტრადიოლი
- PROG –პროგესტერონი
- ER– ესტროგენის რეცეპტორი
- PR –პროგესტერონის რეცეპტორი
- 17β-HSD– 17 ჰიდროქსი პროგესტერონ დეჰიდროგენაზა
- TNF-α – სიმსივნის ნეკროზული ფაქტორი
- IL- ინტერლეიკინები
- aPK- ანტი აპოპტოზური კინაზა
- M -aPK-მიტოგენური ანტი აპოპტოზური კინაზა
- COX-2– ციკლო-ოქსიგენაზას ტიპის 2
- VEGF – სისხლძარღვთა ენდოთელური ზრდის ფაქტორი
- α₅ β₃ -ფიბრინოგენექტინი

აბსტრაქტი

ლელა ირემადე*¹, არსენ გვენეტაძე¹, ლელა თანდაშვილი¹, ვასილიოს ტანოსი²

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი¹;

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

საკვანძო სიტყვები:

გენიტალური ენდომეტრიოზი; მინიმალური; მსუბუქი ენდომეტრიოზი; უნაყოფობა.

პრობლემის აქტუალურობა

ენდომეტრიოზი ქრონიკული, ანთებითი, ესტროგენდამოკიდებული და პროგესტერონრეზისტენტული დაავადებაა. ძირითადად ვლინდება რეპროდუქციული ასაკის ქალებში. დიაგნოზის დაზუსტების მეთოდს წარმოადგენს ლაპაროსკოპია და ენდომეტრიოზზე საექვო უბნების ბიოფსიური მასალის ჰისტომორფოლოგიური ანალიზი. პოპულაციაზე დაფუძნებულ კვლევებზე გათვლით ზოგად პოპულაციაში გვხვდება – 0.8-დან 6 % მდე შემთხვევაში. უნაყოფო ქალებში დაავადების გავრცელების სიხშირე მაღალია და 30-დან 50%-მდე მერყეობს.

ენდომეტრიოზის ზუსტი სტატისტიკური მონაცემები დღემდე უცნობია. აღნიშნულის მთავარ მიზეზებად მოიაზრება, დაავადების დაგვიანებული დიაგნოსტიკა (საშუალოდ 9 წელი).

ენდომეტრიოზთან და უნაყოფობასთან დაკავშირებული მასალების ლიტერატურული მიმოხილვა ეფუძნება PubMed-ში; Embase- ში, Medline -ში არსებულ თეორიულ მასალებს. ასევე, გამოყენებულია საერთაშორისო ევროპული (ESHRE) და ამერიკული (ASRM) გზამკვლევები;

ჰიპოთეზა იმის შესახებ, იწვევს თუ არა მსუბუქი (Ib) და მინიმალური (IIb) ენდომეტრიოზი უნაყოფობას, მეცნიერთა განხილვის საგანს წარმოადგენს და დღემდე არსებული დასკვნები ურთიერთგამმრიცხავია, მაშინ როდესაც საშუალო (IIIb) და მძიმე (IVb) ფორმის ენდომეტრიოზსა და უნაყოფობას შორის კავშირი მყარია. სწორედ ამ მიმართულებით დაიგეგმა და ჩატარდა ჩვენი კვლევა.

კვლევის დიზაინი: რეტროსპექტული კოჰორტული კვლევა

კვლევის მიზანი:

უნაყოფო ქალებში მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის გავლენის დადგენა შვილოსნობის ფუნქციაზე

კვლევის ამოცანები:

1. იდიოპათიური უნაყოფობის ($2 > \text{წ}$) მქონე ქალებში, ენდომეტრიოზის დამახასიათებელი სიმპტომებით, ენდომეტრიოზის დიაგნოსტიკა ლაპაროსკოპიული და ჰისტომორფოლოგიური კვლევის გამოყენებით;
2. იდიოპათიური უნაყოფობის ($2 > \text{წ}$) მქონე ქალებში, ენდომეტრიოზის დამახასიათებელი სიმპტომების გარეშე, ენდომეტრიოზის დიაგნოსტიკა ლაპაროსკოპიული და ჰისტომორფოლოგიური კვლევის გამოყენებით;
3. მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის ლაპაროსკოპიული მკურნალობის ოპტიმალური მეთოდის დადგენა, სპონტანური ორსულობის მიღების თვალსაზრისით;
4. ლაპაროსკოპიის დროს, უნაყოფო ქალებში ენდომეტრიოზის დადასტურებული დიაგნოზით და მის გარეშე, კვერცხავალი მილების სიგრძის გაზომვა, საშვილოსნოს მილების სიგრძესა და ენდომეტრიოზის მდებარე ფორმებს შორის კორელაციის დადგენის მიზნით;
5. მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის მქონე უნაყოფო პაციენტებში ენდომეტრიოზის ლაპაროსკოპიული ჩარევის შემდეგ შვილოსნობის ფუნქციის შესწავლა/შეფასება 6–12 თვის განმავლობაში.

კვლევაში მონაწილობდა 651 უნაყოფო ქალი, 21-დან – 41 წლამდე ასაკის (საშუალო ასაკი შეადგენდა – $30.8 \pm 5.8 \text{წ}$). კვლევაში ჩართულ პაციენტებს არ აღენიშნებოდა უნაყოფობის სხვა ცნობილი ეტიოლოგიური ფაქტორები.

პაციენტების კოჰორტა ($n=651$) გაიყო 2 ჯგუფად.

კვლევაში მონაწილე პაციენტების პირველ ჯგუფს შეადგენდა 550 უნაყოფო პაციენტი, ენდომეტრიოზის დამახასიათებელი სიმპტომებით, ხოლო მეორე ჯგუფში, 101 ასიმპტომური, გაურკვეველი გენეზის უნაყოფობის მქონე პაციენტი.

კვლევაში მონაწილე ყველა პაციენტს ჩაუტარდა დიაგნოსტიკური ლაპაროსკოპია, ენდომეტრიოზული კერების აღმოჩენის შემთხვევაში, მასალების ჰისტომორფოლოგიური კვლევა. სამიზნე ჯგუფში ($n=503$), შეფასდა სპონტანური ორსულობის სიხშირე, ლაპაროსკოპიული ჩარევიდან 6–12 თვის განმავლობაში, შვილოსნობის სხვა დამხმარე თერაპიის გარეშე.

კვლევის ფარგლებში, ასევე შედარებული იქნა, მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის ლაპაროსკოპიული ჩარევის მეთოდების (ბიპოლარული ელექტროკოაგულაცია, ექსციზიო) ეფექტურობა, ბუნებრივ ციკლებში ორსულობის მიღების თვალსაზრისით.

კვლევაში, დამატებით გამოიყო პაციენტების მე-3 ჯგუფი ($n=193$), ენდომეტრიოზის დადასტურებული დიაგნოზით დამისგარეშე (იდიოპათიური უნაყოფობა), რომლებშიც განხორციელდა, ფალოპის მილების სიგრძეების გაზომვა, ენდომეტრიოზის მსუბუქ ფორმებსა და კვერცხსავალ მილებს შორის კორელაციის დადგენის თვალსაზრისით.

ჩატარებული კვლევის შედეგები;

- გაურკვეველი გენეზის, უნაყოფო ქალებში, ენდომეტრიოზის წინაწარმით, მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზი, ლაპაროსკოპიის დროს, პაციენტთა 85,8 %-ს დაუდასტურდა;
- გაურკვეველი გენეზის, უნაყოფო ქალებში, რომლებსაც არ ჰქონდათ ენდომეტრიოზისთვის დამახასიათებელი სიმპტომები (იდიოპათიური უნაყოფობა), ლაპაროსკოპიის შემდეგ 58.4 % ში აღმოჩნდა ენდომეტრიოზი;
- ლაპაროსკოპიის დროს, კვერცხსავალი მილების გაზომვამ აჩვენა რომ, მილის სიგრძე ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში ნაკლებია <8 ,0 სმ, ვიდრე ენდომეტრიოზის გარეშე პაციენტებში (>12 ,0 სმ);
- კვლევის შედეგების მიხედვით, მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის ლაპაროსკოპიული მკურნალობის შემდეგ (კოაგულაცია; ექსციზიო), ბუნებრივ ციკლებში, დამატებითი თერაპიის გარეშე, ორსულობის სიხშირემ შეადგინა 46,9 %-ი (236 პაციენტი) (დაკვირვების პერიოდი 6–12 თვე);
- ორსულობის სიხშირე ყველაზე მაღალი (მიღებული ორსულობების 74%)) აღმოჩნდა ლაპაროსკოპიული ჩარევიდან პირველი 6 თვის განმავლობაში;
- მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის მქონე ქალებში, ენდომეტრიოზული კერების ექსციზიო, ბიპოლარულ ელექტრო კოაგულაციასთან შედარებით, ზრდის ორსულობის ფარდობით სიხშირეს.

პრაქტიკული რეკომენდაციები:

- >2წლიანი იდიოპათიური უნაყოფობის მქონე პაციენტებში, რეკომენდირებულია ლაპაროსკოპიული ჩარევა ენდომეტრიოზის დროული დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის თვალსაზრისით, ბუნებრივ ციკლებში, შვილოსნობის აღდგენის მიზნით;
- მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის ლაპაროსკოპიული მკურნალობის ოპტიმალურ მეთოდს წარმოადგენს ხილული კერების ამოკვეთა -ექსციზიო.

Abstract

Lela Iremadze*¹, Arsen Gvenetadze¹, Lela Tandashvili ¹, Vasilios Tanos²

Ivane Javakhishvili Tbilisi State University¹;

University of Nicosia, School of Medicine and Aretaeio Hospital, Nicosia, Cyprus²

Key words:

Genital endometriosis, minimal; mild endometriosis; Infertility

Relevance of the problem

Endometriosis is a chronic, inflammatory, estrogen-dependent and progesterone-resistant disease. It occurs mainly in women of reproductive age. Methods of confirming the diagnosis include laparoscopy and histomorphological analysis of the biopsy material of areas suspected of endometriosis. Population-based studies estimate that it occurs in an average of 10% of the reproductive age group. Prevalence of the disease among infertile women is high and ranges from 30 to 50%. Exact statistical data of endometriosis is still unknown. Main reasons for above mentioned are considered to be delayed diagnosis of the disease (from clinical manifestations to the final verification of the diagnosis 8-10 years on average are lost), heterogeneous nature of the disease, which is determined by the variety of characteristic clinical manifestations (about 150 symptoms) and absence of pathognomonic symptoms of the disease. It should be noted that in 60% of cases endometriosis is characterized by an asymptomatic course.

Literature review of materials related to endometriosis is based on theoretical materials available in PubMed, Embase, Medline. In addition to the above, international European (ESHRE) and American (ASRM) guidelines, meta-analyses of clinical trials and conclusions of randomized controlled trials were used.

The hypothesis of whether mild (I stage) and minimal (II stage) endometriosis causes infertility is still a subject of scientific debate, while conclusions about association between moderate (III stage) and severe (IV stage) forms of endometriosis and infertility are solid.

It is known that in a healthy, fertile woman, the rate of conception is 15-20% per natural cycle and physiologically decreases with increase of the age of a woman, especially after 35 years of age. In untreated women with endometriosis, the rate of conception is reduced from 2% to 10%. According to the meta-analysis by Cochrane collaboration, suppressive drug therapy in infertile patients with mild (I stage) and minimal (II stage) endometriosis does not increase the rate of pregnancy in natural cycles, therefore it became necessary to develop/identify more effective treatment methods. In patients with moderate (III stage) and severe (IV stage) forms

of endometriosis, laparoscopic treatment of healing process of the small pelvis is effective and has positive effect on reproductive outcomes, while in infertile patients with mild (I stage) and minimal (II stage) endometriosis, evidence for the role of laparoscopic treatment is weak and additional studies are needed to back it up. Exact biological mechanism that explains the relationship between mild forms of endometriosis and infertility is still not known. It is in this direction that the mentioned research was planned and conducted.

Aim of the study: Determine the impact of minimal and mild endometriosis on fertility function in infertile women.

Methods: This is a retrospective cohort study. Adjusted odds ratio and 95% confidence interval were calculated using the Chi-squared test. Means were compared using the T-test.

Participants of the study were 641 women aged 21 to 41 years (30.8 +/- 5.8) with preliminary diagnosis of idiopathic infertility and endometriosis, duration of infertility ≥ 2 years, normal ovarian reserve, regular, ovulatory, menstrual cycle, permeable fallopian tubes, spouse's satisfactory fertility Indicators, which was determined according to the spermogram (WHO 2010).

From 651 patients participating in the study, 503 of them were diagnosed with minimal and mild endometriosis by laparoscopic intervention and histomorphological examination, which is the target group of the study. In the mentioned group, the rate of spontaneous pregnancy was determined without additional drug therapy.

Within framework of the study, effectiveness of minimal and mild endometriosis, laparoscopic treatment methods (bipolar electrocoagulation, excision) in terms of pregnancy occurrence in natural cycles was also compared.

The 3rd group of patients with confirmed diagnosis of minimal and mild endometriosis was additionally selected in the study. Laparoscopic measurements of the lengths of the fallopian tubes were performed to determine the correlation between mild forms of endometriosis and fallopian tubes.

Results: From 651 patients participating in the study, 503 of them were diagnosed with minimal and mild endometriosis by laparoscopic intervention and histomorphological examination, which is the target group of the study. Within 6-12 months after laparoscopic intervention, 236 out of 503 patients in the target group had a natural pregnancy, which is 46.9%, including 124 (52.4%) pregnancies in patients with minimal endometriosis, and 112 (47.6%) in patients with mild endometriosis. According to the results of the study, there is no statistical difference between minimal and mild endometriosis groups in terms of the frequency of pregnancy ($P = 0.58$). 74% of the occurred pregnancies (236 pregnancies in total) were confirmed within the first 6 months after laparoscopic intervention. In frames of the study the relative effectiveness of laparoscopic intervention methods (coagulation; excision) was assessed in terms

of increasing the rate of pregnancies in natural cycles and the advantage of excision compared to bipolar electrocoagulation was revealed. In particular, within 6-12 months after laparoscopy, the rate of pregnancies in the bipolar coagulation group was 34.0%, and in the excision group 46.6%. The difference between the groups is statistically significant ($P < 0.001$).

Laparoscopic measurement of fallopian tube length in infertile patients (n=193) with and without endometriosis participating in the study showed that the rate of fallopian tubes < 8 cm was significantly higher in women with endometriosis than in infertile patients without endometriosis ($P < 0.001$), and the rate of fallopian tubes > 12 cm was significantly higher in the group of patients without endometriosis compared to patients with endometriosis ($P < 0.001$).

Conclusions:

- Minimal and mild endometriosis was confirmed in 85.8% of patients after laparoscopic and histomorphological examination in infertile women with preliminary endometriosis-specific symptoms
- Among infertile women who did not have endometriosis-specific symptoms (idiopathic infertility), minimal and mild endometriosis was found in 58.4%
- Measurement of the fallopian tubes during laparoscopy showed that the length of the fallopian tubes in patients with mild forms of endometriosis was < 8 cm compared to patients without confirmed endometriosis

I შესავალი

პრობლემის აქტუალობა

ენდომეტრიოზი, თანამედროვე გინეკოლოგიისა და რეპროდუქტოლოგიის აქტუალური პრობლემაა. თემის აქტუალობას განაპირობებს დაავადების მაღალი გავრცელების სიხშირე ქალთა პოპულაციაში, კავშირი ქალის შვილოსნობის ფუნქციასთან, მცირე მენჯის ქრონიკულ ტკივილთან, ცხოვრების ხარისხთან^{1,3}, ენდომეტრიოზის ზუსტი გავრცელების სიხშირე ზოგად პოპულაციაში უცნობია, რაც მისიასიმპტომური მიმდინარეობით, კლინიკური გამოვლინებების ჰეტეროგენულობით არის განპირობებული. გარდა ამისა, აღსანიშნავია, რომ ენდომეტრიოზის საბოლოო დიაგნოზი, ლაპაროსკოპიით და ჰისტომორფოლოგიური კვლევით არის შესაძლებელი, რაც კიდევ უფრო ართულებს დაავადების ზუსტი პრევალენტობის დადგენას⁴.

ენდომეტრიოზი, დამახასიათებელი კლინიკური სიმპტომების მიხედვით, გვხვდება ქალთა დაახლოებით 10%-ში, რაც შეადგენს მსოფლიოში 190 მილიონ ქალს. გვხვდება, უნაყოფო ქალების 10–15 %-ში^{4,5}. ნიკოლაუს კეტის და სხვების მიხედვით, ენდომეტრიოზის მქონე ქალების 30%-დან 50%-მდე უნაყოფოა^{6,7,8}.

ძირითად მექანიზმებად, რომლითაც ენდომეტრიოზი იწვევს უნაყოფობას განიხილება, შეხორცებითი პროცესი მცირე მენჯის ღრუში და ტუბო-ოვარიული კავშირის დარღვევა, პროსტაგლანდინების გაზრდილი კონცენტრაცია და $\alpha 1\beta 1$, $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 5\beta 3$ -ინტეგრინების დაბალი ექსპრესია მცირე მენჯის ღრუს პერიტონეალურ სითხეში, რითაც ითრგუნება ოვულაციის პროცესი საკვერცხეებში, მცირდება კვერცხუჯრედების ხარისხი და მათი განაყოფიერების სიხშირე^{9,10,11}, იცვლება ფალოპის მილების პერისტალტიკა, იზრდება საშვილოსნოს მიომეტრიუმის კუმშვადობა, ქვეითდება ენდომეტრიუმის რეცეპტიულობა, ყოველივე ეს აფერხებს განაყოფიერებული კვერცხუჯრედის იმპლანტაციას ენდომეტრიუმში^{13,14,15,16} ასევე, მნიშვნელოვანია, ენდომეტრიოზის მქონე უნაყოფო ქალებში, პერიტონეალური მაკროფაგების კონცენტრაციის მატება, შედეგად ძლიერდება სპერმატოზოიდების ფაგოციტოზის პროცესი და ქვეითდება ფერტილიზაციის პროცესი, ბუნებრივ ციკლებში.¹⁷

გამოვლინების მიხედვით, ენდომეტრიოზი, შეიძლება იყოს სიმპტომური (75–80%) და ასიმპტომური (20–25%). დაავადების დაგვიანებული დიაგნოსტიკის ერთ-ერთ მთავარს მიზეზს, სწორედ მისი ასიმპტომური მიმდინარეობა განაპირობებს^{18,19}

ენდომეტრიოზის კლინიკა მრავალფეროვანი და ჰეტეროგენულია. დამახასიათებელია 150–მდე სიმპტომი, მათ შორის ყველაზე ხშირად გვხვდება,

- ტკივილის სინდრომი;
 - წელისა და მუცლის ქრონიკული ტკივილი (57 %)
 - დისმენორეა (მტკივნეული მენსტრუაცია) (60–65 %)
 - დისპარეუნია (ტკივილი სქესობრივი ურთიერთობის დროს) (40–55 %)

- დიზურია (ტკივილი შარდვის დროს) (15–18 %)
- დისჩეზია (ტკივილი დეფეკაციისას) (14–17 %)
- უნაყოფობა (30 –50%)
- მენსტრუაციამდე ან მისი დამთავრების შემდეგ ან მენსტრუაციათაშორის შუალედში, მცირე სისხლიანი ან ყავისფერი გამონადენი სასქესო გზებიდან (10– 20 %)
- ჰემორაგიული სინდრომი, კერძოდ,
 - ჰემატურია
 - მენორაგია, მენომეტრორაგია
 - რექტალური სისხლდენა და სხვ.

ენდომეტრიოზის წინასწარი დიაგნოზი, დაავადების დამახასიათებელი კლინიკური სიმპტომებისა და გამოსახულებითი ტექნოლოგიების (ულტრა-სონოგრაფია, მაგნიტურ რეზონანსული კვლევა) საფუძველზე ხდება,^{20,21} თუმცა სიმპტომების ჰეტეროგენულობისა და ცვალებადობის (მწვავე სიმპტომებიდან დაწყებული სრულად ასიმპტომური ფორმებით) გამო „ენდომეტრიოზის“ წინასწარი დიაგნოზი ხშირად უზუსტობით ან დროში მნიშვნელოვანი შეფერხებით ისმება საშუალო დროის ინტერვალი პირველი სიმპტომების გამოჩენიდან, ენდომეტრიოზის დიაგნოზის დასამადე ზოგ შემთხვევაში აღემატება 9 წელს.^{21,22,23}

ამერიკული და ევროპული კომპეტენტური საზოგადოებების (ESHRE; ASRM;) მიერ შემუშავებული გზამკვლევების მიხედვით, ენდომეტრიოზის საბოლოო დიაგნოსტიკის „ოქროს სტანდარტი“ ლაპაროსკოპია და ენდომეტრიოზული კერების ჰისტომორფოლოგიური კვლევაა.^{23,24,49}

ლაპაროსკოპია წარმოადგენს ენდომეტრიოზის არამარტო სადიაგნოსტიკო, არამედ სამკურნალო მეთოდსაც. იგი სტანდარტული ქირურგიული პროცედურაა, რომელიც ქირურგიულ განყოფილებაში, ვენური ანესთეზიის ქვეშ ტარდება. არსებობს, ენდომეტრიოზის ლაპაროსკოპიული მკურნალობის ორი ძირითადი მეთოდი: ენდომეტრიოზული კერების ბიპოლარული ელექტროკოაგულაცია (აბლაცია) და მოკვეთა (ექსციზიო), ეს უკანასკნელი იძლევა ენდომეტრიოზის ჰისტომორფოლოგიური შესწავლის საშუალებას^{24,25, 26}

დღეისათვის, არსებობს კვლევები ენდომეტრიოზის დიაგნოსტიკის არაინვაზიური მეთოდების შესახებ, თუმცა კოჰრენის (Cochrane (2017)) კოლაბორაციის მეტანალიზის მიხედვით, აღნიშნული მეთოდების ვალიდურობა არ დასტურდება.²⁷

ენდომეტრიოზის სხვადასხვა კლასიფიკაცია არსებობს, თუმცა დღეისათვის, კლინიკურ პრაქტიკაში ყველაზე ხშირა გამოიყენება, ამერიკის რეპროდუქტოლოგთა ასოციაციის (rASRM) შემუშავებული კლასიფიკაცია, რომელიც ეფუძნება ენდომეტრიოზის ინტრაოპერაციულ დიაგნოსტიკას და იგი მოიცავს მცირე მენჯის პერიტონეუმის ენდომეტრიოზს, ენდომეტრიომას, დუგლასის ფოსოს ობლიტერაციას, შეხორცებებს საკვერცხეების და მილების ირგვლივ.^{28,29, 30} აღნიშნულ კლასიფიკაციაში მცირე მენჯის პერიტონეუმის და საკვერცხის ენდომეტრიოზულ დაზიანებებს

მინიჭებული აქვს შესაბამისი ქულები, დაზიანების ზომიდან გამომდინარე. ასევე შესაბამისი ქულებით არის აღნიშნული შეხორცებები და დუგლასის ფოსოს ნაწილობრივი თუ სრული ობლიტერაცია. საბოლოოდ ჯამდება ქულები და ხდება ენდომეტრიოზის სტადიის მინიჭება.³¹

ენდომეტრიული ჰეტეროტოპიების რაოდენობის, დაზიანების სიღრმისა და მცირე მენჯის ღრუში არსებული შეხორცებების რაოდენობის მიხედვით, განასხვავებენ ენდომეტრიოზის სიმძიმის ოთხ სტადიას: ^{32, 33, 34}

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



AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

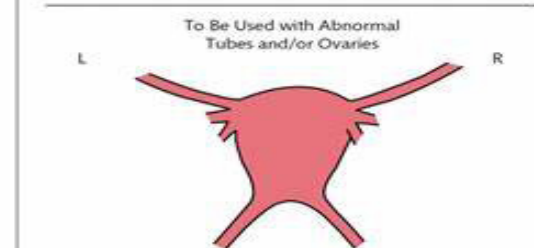
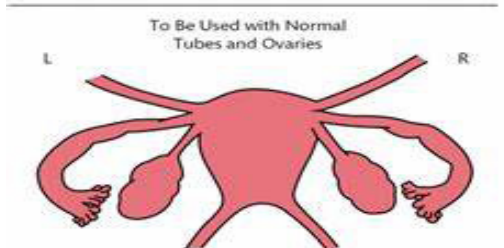
Patient's Name _____ Date _____
 Stage I (Minimal) - 1-5
 Stage II (Mild) - 6-15
 Stage III (Moderate) - 16-40
 Stage IV (Severe) - >40
 Total _____

Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____
 Recommended Treatment _____
 Prognosis _____

PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-3cm	> 3cm
	Superficial	1	2	4
Deep	2	4	6	
OVARY	R Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION		Partial 4	Complete 40	
OVARY	ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure
	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
Dense	4	8	16	
TUBE	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16

"If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.
 Denote appearance of superficial implant types as red [(R), red, red-pink, flamelike, vesicular blobs, clear vesicles], white [(W), opacifications, peritoneal defects, yellow-brown], or black [(B) black, hemosiderin deposits, blue]. Denote percent of total described as R____%, W____% and B____%. Total should equal 100%.

Additional Endometriosis: _____
 Associated Pathology: _____



სურ. 1

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

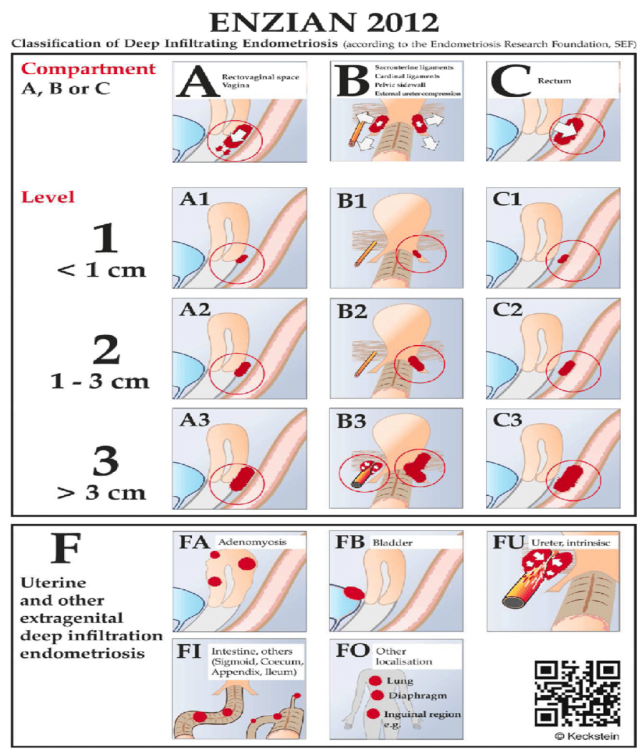
II ხარისხი (საშუალო) - ზემოაღნიშნულს ემატება რამოდენიმე ღრმა დაზიანება დუგლასის ფოსოში;

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

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

ამერიკის რეპროდუქტოლოგთა ასოციაციის (rASRM) კლასიფიკაცია პრაქტიკულია ექიმებისთვის და ადვილად გასაგებია პაციენტებისთვის, თუმცა ის არ არის სრულყოფილი, ვინაიდან კლასიფიკაცია არ ითვალისწინებს იმ ფაქტს, რომ ოპერაციის მსვლელობაშივე ქირურგიული ჩარევის შედეგად, შესაძლოა მოხდეს სტადირების ცვლილება. ასევე აღნიშნული კლასიფიკაცია არ გვამლევს ინფორმაციას დაავადების მორფოლოგიაზე, ღრმა ინფილტრაციული დარეტროპერიტონეული ენდომეტრიოზის ფორმების შესახებ.. ასევე არ არსებობს კორელაცია დაავადების გავრცელებასა და ტკივილის სინდრომს, უნაყოფობასა და ქალის ცხოვრების ხარისხს შორის. აღნიშნულიდან გამომდინარე, დამატებით შეიქმნა ENZIAN და EFI კლასიფიკაციები. 35,36,37,38 სურ 2 ; 3.

ENZIAN კლასიფიკაცია, უპირატესად, მორფოლოგიურად დადასტურებული ღრმა ინფილტრაციული და რეტროპერიტონეალური სტრუქტურების ენდომეტრიოზის კლასიფიკაციის მიზნით გამოიყენება, არ აქვს რეპროდუქციული ღირებულება



სურ;2

უნაყოფო პაციენტებში, რეპროდუქციული პოტენციალის განსაზღვრის მიზნით, ფართოდ იყენებენ ენდომეტრიოზის ნაყოფიერების ინდექსის (EFI) კლასიფიკაციას.

ენდომეტრიოზის ნაყოფიერების ინდექსის (EFI) დადგენისთვის აუცილებელია შემდეგი კრიტერიუმები:

პაციენტის სამედიცინო ისტორიის მონაცემები

- პაციენტის ასაკი ($< 35 - 2$ ქულა; $36-39$ წწ -1 ; >40 წ $- 0$);
- უნაყოფობის ხანგრძლივობა (≤ 3 წ $- 2$ ქულა; ≥ 3 წ $- 0$ ქულა);
- ანამნეზში ორსულობა (დიახ $- 1$ ქულა; არა $- 0$ ქულა).

ქირურგიული ჩარევის (ლაპაროსკოპია) შემდგომი კრიტერიუმები :

- კვერცხსავალი მილების (მარჯვენა; მარხენა) მდგომარეობა;
- ფიმბრიების(მარჯვენა; მარხენა) მდგომარეობა;
- საკვერცხეების(მარჯვენა; მარხენა) მდგომარეობა.

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description	Left	Right
4	= Normal	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3	= Mild Dysfunction	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2	= Moderate Dysfunction	<input type="text"/>	<input type="text"/>
1	= Severe Dysfunction	<input type="text"/>	<input type="text"/>
0	= Absent or Nonfunctional	<input type="text"/>	<input type="text"/>

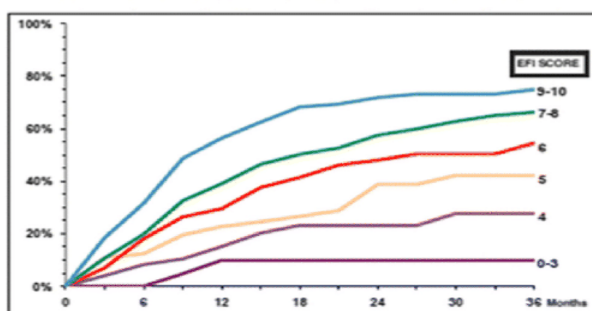
To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.

Lowest Score	<input type="text"/>	+	<input type="text"/>	=	<input style="border: 1px dashed black;" type="text"/>
	Left		Right		LF Score

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 years infertile is > 3	0	If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1			
Prior Pregnancy	If there is a history of a prior pregnancy	1	If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16	0			
	If there is no history of prior pregnancy	0	AFS Total Score				
Total Historical Factors			Total Surgical Factors				
EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:			<input type="text"/>	+	<input type="text"/>	=	<input style="border: 2px solid black;" type="text"/>
			Historical		Surgical		EFI Score

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE



სურ.3

- ნორმალური – 4 ქულა
- მსუბუქი დისფუნქცია – 3 ქულა
- საშუალო დისფუნქცია – 2 ქულა
- მძიმე დისფუნქცია – 1 ქულა
- არ არსებობს ან უფუნქციო – 0 ქულა

აღნიშნული ქულების შეჯამების შედეგად ვიღებთ ფუნქციის განმაზღვრელ მაჩვენებლს, რომელიც შეიძლება იყოს:

- 7-8 – მაღალი – 3 ქულა
- 4-6 – საშუალო – 2 ქულა
- 1-3 – დაბალი – 1 ქულა

დამატებით ხდება ენდომეტრიოზული კერების შეფასება ($<16 - 0$ ქულა; $>16-1$ ქულა).

აღნიშნული ქულების შეჯამების შედეგად ვიღებთ ნაყოფიერების ინდექსს (EFI) რომელიც შეიძლება იყოს: არადაკმაყოფილებელი (0-4 ქულა) და დამაკმაყოფილებელი (5-10 ქულა).

სხვადასხვა ხარისხის ენდომეტრიოზის უნაყოფობასთან კავშირის და მისი მკურნალობის ოპტიმალური მეთოდების შესახებ, დღემდე მრავალი კვლევა და დასკვნა არსებობს, თუმცა რომელიმე მეთოდის უპირატესობის შესახებ დასკვნები სუსტია.

ჰიპოთეზა იმის შესახებ, იწვევს თუ არა მსუბუქი და მინიმალური ენდომეტრიოზი უნაყოფობას,^{4,5,7, 39,40,41} დღემდე მეცნიერთა განხილვის საგანს წარმოადგენს, მაშინ როდესაც საშუალო და მძიმე ფორმის ენდომეტრიოზსა და უნაყოფობას შორის კავშირის შესახებ დასკვნები მყარია.

როგორც ცნობილია, რეპროდუქციული ასაკის, ჯანმრთელი ქალის, ჩასახვის სიხშირე, ერთ ბუნებრივ ციკლში, 15–20%–ია, მაშინ როდესაც, ენდომეტრიოზის მქონე, არანამკურნალები ქალის შემთხვევაში ეს მაჩვენებელი 2% - 10 %-ს შეადგენს.^{6,7,8,43,44,45}

კოჰრენის კოლაბორაციის, მრავალრიცხოვანი,ფართომასშტაბიანი კვლევების მეტაანალიზის მიხედვით, სუპრესიული მედიკამენტური თერაპია, მსუბუქი და მინიმალური ენდომეტრიოზის მქონე უნაყოფო პაციენტებში არ ზრდის ორსულობის სიხშირეს ბუნებრივ ციკლებში, შესაბამისად საჭირო გახდა უფრო ეფექტური სამკურნალო მეთოდების დადგენა.⁴⁶ საშუალო/მძიმე ფორმის ენდომეტრიოზის მქონე უნაყოფო პაციენტებში, რეპროდუქციული ფუნქციის გაუმჯობესების მიზნით, მცირე მენჯის დრუს შეხორცებითი პროცესის ლაპაროსკოპიული მკურნალობა ეფექტურია,^{46,47} ხოლო მსუბუქი და მინიმალური ენდომეტრიოზის მქონე უნაყოფო პაციენტებში, ლაპაროსკოპიული მკურნალობის როლის შესახებ მტკიცებულებები სუსტია და დამატებითი სამომავლო კვლევებია საჭირო აღნიშნულის დასამტკიცებლად.^{48,49,50} სწორედ ამ მიმართულებით დაიგეგმა და ჩატარდა ჩვენი კვლევა.

კვლევის მიზანი

უნაყოფო ქალებში მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის გავლენის დადგენა შვილოსნობის ფუნქციაზე

ამოცანები

1. იდიოპათიური უნაყოფობის ($2 > \text{წ}$) მქონე ქალებში, ენდომეტრიოზის დამახასიათებელი სიმპტომებით, ენდომეტრიოზის დიაგნოსტიკა ლაპაროსკოპიული და ჰისტომორფოლოგიური კვლევის გამოყენებით;
2. იდიოპათიური უნაყოფობის ($2 > \text{წ}$) მქონე ქალებში, ენდომეტრიოზის სიმპტომების გარეშე, ენდომეტრიოზის დიაგნოსტიკა ლაპაროსკოპიული და ჰისტომორფოლოგიური კვლევის გამოყენებით;
3. მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის ლაპაროსკოპიული მკურნალობის ოპტიმალური მეთოდის დადგენა, სპონტანური ორსულობის მიღების თვალსაზრისით
4. ლაპაროსკოპიის დროს, უნაყოფო ქალებში ენდომეტრიოზის დიაგნოზით და მის გარეშე, კვერცხსავალი მილების სიგრძის გაზომვა, საშვილოსნოს მილების სიგრძესა და ენდომეტრიოზის მსუბუქ ფორმებს შორის კორელაციის დადგენის მიზნით;
5. მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის მქონე უნაყოფო პაციენტებში ენდომეტრიოზის ლაპაროსკოპიული ჩარევის შემდეგ შვილოსნობის ფუნქციის შესწავლა/შეფასება 6–12 თვის განმავლობაში.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე

- ქართულ პოპულაციაში პირველად ჩატარდა კვლევა, რომელიც ასახავს მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის გავლენას ქალის შვილოსნობაზე;
- პირველად განხორციელდა კვერცხსავალი მილების სიგრძის გაზომვა უნაყოფო პაციენტებში, დადგინდა კორელაცია მინიმალურ, მსუბუქ ენდომეტრიოზსა და საშვილოსნოს მილების სიგრძეს შორის;
- დადგინდა, უნაყოფო პაციენტებში მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის ლაპაროსკოპიული მკურნალობის ოპტიმალური მეთოდი.

კვლევის პრაქტიკული ღირებულება

▪ ჩვენი კვლევის შედეგების საფუძველზე რეკომენდირებულია, >2 წიდიოპათიური უნაყოფობის მქონე პაციენტებში, ლაპაროსკოპიული ჩარევა ენდომეტრიოზის დროული დიაგნოსტიკისა და უნაყოფობის მკურნალობის სწორი სტრატეგიის ჩამოყალიბების მიზნით.

▪ უნაყოფო პაციენტებში, მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის ლაპაროსკოპიული მკურნალობის ოპტიმალურ მეთოდის (ხილული კერების ამოკვეთა -ექსციზიო) გამოყენება, სპონტანური ორსულობის სიხშირის გაზრდის თვალსაზრისით.

დისერტაციის აპრობაცია და პუბლიკაციები

გამოქვეყნებული ნაშრომების სია

• Lela Iremadze, Arsen Gvenetadze, M. Gegechkori „ Endometrium and Embryo quality in Minimal or mild Endometriosis Related Endometriosis”. Translational and Clinical Medicine-Georgian Medical Journal, Vol 5, TCM-GMJ September 2017; 2(2):P24-P27;

• Lela Iremadze; Lela Tandashvili, Ia Taboridze; Arsen Gvenetadze, Vasilios Tanos; „ Association Between Fallopian Tube Length and Genital Endometriosis in Infertile Patients Retrospective Cohort Study”. Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology. 2022 49(8), 183; <https://doi.org/10.31083/j.ceog4908183>

• Lela Tandashvili, Arsen Gvenetadze, Lela Iremadze, Vasilios Tanos; „Neonatal Uterine Bleeding as a precursor to endometriosis in adulthood”; African Journal of Reproductive Health August 2022; 26 (8):88;

• Lela Iremadze, Arsen Gvenetadze: „ Pregagncy Rate after Laparoscopic Treatment of Minimal or Mild Endometriosis – 5th years of clinical experience ; Experimental and Clinical MEDICINE 2018; 5: 76-79.

მოხსენებები სადისერტაციო ნაშრომის თემაზე

- თსუ მედიცინის ფაკულტეტის კოლოქვიუმები (2017-2018 წ)
- ევროპის გინეკოლოგ-ენდოსკოპისტთა ასოციაციის „ESGE“ კონგრესი. პოსტერ პრეზენტაცია, თემა „Pregnancy rate after laparoscopic treatment in patients with minimal or mild endometriosis“. 3.5 years of clinical experience . თურქეთი, ანტალია; 2017წ
- ევროპის გინეკოლოგ-ენდოსკოპისტთა ასოციაციის „ESGE“ კონგრესი. პოსტერ პრეზენტაცია, თემა: „Pregnancy rate after laparoscopic treatment in patients with minimal or mild endometriosis“. 4.5 years of clinical experience. ავსტრია, 2018წ
- ევროპის გინეკოლოგ-ენდოსკოპისტთა ასოციაციის „ESGE“ კონგრესი; პოსტერ პრეზენტაცია, თემა – „Pregnancy rate after laparoscopic treatment in patients with minimal or mild endometriosis“. 5.5 years of clinical experience . უნგრეთი; ბუდაპეშტი, 2019 წ
- 2018წ თბილისის, ივ. ჯავახიშვილის სახ. სახელმწიფო უნივერსიტეტის 100 წლისთავისთვის მიძღვნილი კონფერენცია, „ადამიანის რეპროდუქცია და დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიები“. თემა: ორსულობათა სიხშირე მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის ლაპაროსკოპიული მკურნალობის შემდეგ
- 2020 წ ბათუმის შოთა რუსთაველის სახ. სახელმწიფო უნივერსიტეტი; კონფერენცია – ქალის ასაკი და შვილოსნობის ფუნქცია; თემა: ორსულობათა სიხშირე მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის ლაპაროსკოპიული მკურნალობის შემდეგ
- მსოფლიო კონგრესზე: „19-th World Congress on Human Reproduction“ პოსტერ პრეზენტაცია, თემა: „Pregnancy rate after laparoscopic treatment in patients with minimal or mild endometriosis“ 2023წ, იტალია; ვენეცია.

დისერტაციის სტრუქტურა

სადისერტაციო ნაშრომი, წარმოდგენილია 118 გვერდზე და შეიცავს შესავალს, ლიტერატურის მიმოხილვას, კვლევის მასალას და მეთოდებს, საკუთარი შედეგების განხილვას, დასკვნებს და პრაქტიკულ რეკომენდაციებს. ბიბლიოგრაფია შეიცავს 217 წყარო.

II ლიტერატურის მიმოხილვა

MEDLINE-ის ელექტრონულ, საძიებო მონაცემთა ბაზის მიხედვით, 1985 წლიდან 2011 წლამდე, მინიმალურ, მსუბუქ ენდომეტრიოზსა და უნაყოფობას შორის კავშირის შესახებ 1185 სამეცნიერო ნაშრომია გამოქვეყნებული.

კვლევის დიზაინის, კვლევაში ჩართული პაციენტების, ენდომეტრიოზის ხარისხების (მსუბუქი; მინიმალური), საკონტროლო ჯგუფების, მკურნალობის მეთოდების და მიღებული შედეგების სტატისტიკური მნიშვნელობის მიხედვით, მათ შორის შერჩეული იქნა მხოლოდ 16 რელევანტული კვლევა (2 რანდომიზირებული, 8 რეპროსპექტული, კოჰორტული და 6 პროსპექტული, კოჰორტული). აღნიშნული კვლევების ნაწილი ადასტურებს კავშირს ენდომეტრიოზის მსუბუქ ფორმებსა და უნაყოფობას შორის, ხოლო მეორე ნაწილი გამორიცხავს ამ კავშირის არსებობას. აღნიშნულიდან გამომდინარე, კომპეტენტური კოლაბორაციების რეკომენდაციით, საკითხის დაზუსტების მიზნით, კვლავ რჩება რეკომენდაცია, სამომავლო დამატებითი კვლევების საჭიროების შესახებ.⁵¹

პირველად, 1988 წელს, (R.Escudero. Cochrane Database Syst Rev. 2009;) ⁵² ჩატარდა, რეტროსპექტული, კოჰორტული კვლევა, რომელშიც მონაწილეობდნენ მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის მქონე უნაყოფო პაციენტები. კვლევის პირველ ჯგუფს შეადგენდნენ პაციენტები (n= 21), რომელთა პარტიორებს ჰქონდათ მძიმე დარღვევა სპერმაში, რის გამოც, ამ ჯგუფში, ჩატარდა საშვილოსნოსშიდა ინსემინაცია, დონორის სპერმით. კვლევაში მონაწილე, პაციენტების მეორე ჯგუფის (n=40) მამაკაცი პარტნიორების სპერმის მაჩვენებლები იყო დამაკმაყოფილებელი, შესაბამისად ამ ჯგუფში, შვილოსნობის ფუნქციის ხელშემწყობი თერაპია არ ჩატარებულა. ორივე ჯგუფში შეფასდა კლინიკური ორსულობის სიხშირე. გამოვლინდა, სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი სხვაობა ჯგუფებს შორის ($p < 0.05$). ორსულობის სიხშირე მნიშვნელოვნად მაღალი იყო პირველ ჯგუფში, რითაც დგინდება ენდომეტრიოზის უარყებითი გავლენა ქალის ნაყოფიერებაზე.

1991წ. (R.Arumagam Jacobson M, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR,. Cochrane Database Syst Rev. 2010) ⁵³ ჩატარდა პროსპექტული, არარანდომიზირებული, კოჰორტული კვლევა. მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში, შედარებული იქნა სამკურნალო (N=17) და დიაგნოსტიკური ლაპაროსკოპიის (N=20) შემდეგ, სპონტანური ორსულობის სიხშირე. კვლევის შედეგების მიხედვით, სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი სხვაობა ამ ჯგუფებს შორის არ გამოვლინდა. ($P>0.5$).

1999 წელს (Parazzini F. 1999;14:1332-4.) ჩატარებული რანდომიზირებული, კონტროლირებადი კვლევის მიხედვით⁵⁴ მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის მქონე უნაყოფო პაციენტებში (n=96), შეფასდა ლაპაროსკოპიული მკურნალობის როლი, ბუნებრივ ციკლებში, ორსულობის სიხშირის გაზრდის თვალსაზრისით.. კვლევაში მონაწილე პაციენტების პირველ ჯგუფს (N=45) ჩატარდა სამკურნალო ლაპაროსკოპია, ბიპოლარული ელექტროკოაგულაციის მეთოდით, ხოლო მეორე

ჯგუფს (N=51), მხოლოდ დიაგნოსტიკური ლაპაროსკოპია. შეფასდა კლინიკური ორსულობის სიხშირე. ჯგუფებს შორის, სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება არ გამოვლინდა. $P > 0.05$. დადგინდა, რომ, მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის ლაპაროსკოპიული მკურნალობა (ბიპოლარული ელექტროკოაგულაციის მეთოდი), არ აუმჯობესებს ქალის შვილოსნობის ფუნქციას, ბუნებრივ ციკლებში

1997 წელს (Marcoux et al. , 1997) ჩატარდა რანდომიზირებული კონტროლირებადი კვლევა ⁵⁵ რომლის მიხედვით ვლინდება დადებითი კორელაციური კავშირი ენდომეტრიოზის მსუბუქი ფორმებსა და უნაყოფობას შორის. კვლევაში მონაწილე პაციენტების პირველ ჯგუფს (N= 172) ჩაუტარდა სამკურნალო ლაპაროსკოპია, ბიპოლარული ელექტროკოაგულაციის მეთოდით, ხოლო მეორე ჯგუფს (N= 169), მხოლოდ დიაგნოსტიკური ლაპაროსკოპია. ორივე ჯგუფში, შეფასდა კლინიკური ორსულობის სიხშირე. გამოვლინდა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი სხვაობა , $P < 0.0006$. ორსულობის სიხშირე მნიშვნელოვნად მაღალი კვლევის, პირველი ჯგუფის პაციენტებში, რომლებსაც ჩაუტარდათ ენდომეტრიოზის მკურნალობა ბიპოლარული ელექტროკოაგულაციის მეთოდი (30.7% % vs 17.7 %)

2006 წელს (Vercellini P, Parazzini F, Pietropaolo G, Cipriani S. *Reprod.* 2006;21:2679-85) ჩატარდა კოჰორტული კვლევა. ⁵⁶ კვლევაში მონაწილეობდა 537 უნაყოფო ქალი. ყველა პაციენტს ჩაუტარდა დიაგნოსტიკური და სამკურნალო ლაპაროსკოპია. გამოიყო ენდომეტრიოზის ყველა ხარისხის (მინიმალური; მსუბუქი; საშუალო და მძიმე) მქონე პაციენტების ჯგუფები. აქედან, 133 პაციენტს ჩაუტარდა ხილული, ენდომეტრიოზული კერების მოკვეთა, ხოლო, დანარჩენ 404 პაციენტს ბიპოლარული ელექტროკოაგულაცია. ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ, თითოეულ ჯგუფში შეფასდა კლინიკური ორსულობის სიხშირე. შედეგები გადანაწილდა შემდეგნაირად: მინიმალური ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში, ორსულობის სიხშირე იყო – 42 %, მსუბუქი ენდომეტრიოზის ჯგუფში – 40 %; საშუალო ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში – 57 %; მძიმე ხ. ენდომეტრიოზის შემთხვევაში – 57 %. ჯგუფებს შორის, სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება არ გამოვლინდა $p = 0.68$. კრიტიკოსების შეფასებების მიხედვით, აღნიშნული კვლევა არ ჩაითვალა ვალიდურად, ვინაიდან კვლევაში არ არის განსაზღვრული კორელაციური კავშირები მკურნალობის მეთოდებს შორის და ასევე, არ არის საკონტროლო ჯგუფი (ჯანმრთელი, ფერტილური ქალები).

1995 წ. (M.Tambo, Mavrommatis C, Elsheikh A, Kallipolitis G, , et al. *Gynecol Obstet.* 2002;267:37-400) ჩატარდა, რეტროსპექტული კვლევა, რომელშიც, მონაწილეობდა 624 უნაყოფო პაციენტი ⁵⁷. კვლევაში მონაწილე პირველი ჯგუფის პაციენტებს (n= 265) დიაგნოსტირებული ჰქონდათ მინიმალური (I b). ენდომეტრიოზი, ხოლო მე-2 ჯგუფს (n= 359) (ენდომეტრიოზის გარეშე პაციენტები) გაურკვეველი გენეზის უნაყოფობა. ორივე ჯგუფში შეფასდა ინ ვიტრო განაყოფიერების შემდგომ ორსულობის სიხშირე თითოეულ ემბრიო ტრანსფერზე გათვლით. შედეგების მიხედვით ორსულობის სიხშირე ჯგუფებს შორის თანაბარი აღმოჩნდა. რაც ადასტურებს რომ, მინიმალური ენდომეტრიოზის არ მოქმედებს ქალის შვილოსნობის ფუნქციაზე, ინ ვიტრო ციკლებში.

1997 წ. (Guzick DS, Silliman NP, Adamson GD. *Fertil Steril.* 1997;67:822-9) განხორციელდა, რეტროსპექტული კვლევა, რომელშიც მონაწილეობდა მინიმალური და მსუბუქი (N=274), ასევე საშუალო და მძიმე ხარისხის (N=174) ენდომეტრიოზის მქონე, უნაყოფო პაციენტები.⁵⁸ კვლევაში მონაწილე პაციენტებს ერთ ნაწილს ჩაუტარდა ქირურგიული, ხოლო მეორე ნაწილს მედიკამენტური თერაპია. ორივე ჯგუფში განისაზღვრა სპონტანური ორსულობის სიხშირე, მკურნალობიდან 12 თვის განმავლობაში. მიღებული შედეგების მიხედვით, კლინიკური ორსულობის თვალსაზრისით – ჯგუფებს შორის განსხვავება, არ იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი $P > 0.678$. აღნიშნული კვლევის მიხედვით, არ დასტურდება, ენდომეტრიოზის ურყოფითი გავლენა ქალის შვილოსნობის ფუნქციაზე, თუმცა, კვლევაში არ არის დადგენილი ცალკეულ ჯგუფებში მედიკამენტური და ქირურგიული მკურნალობის შედეგები, ასევე, კვლევა არ შეიცავს საკონტროლო ჯგუფს.

1997 წელს (Isaksson R, Tiitinen A. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997;76:550-4) ჩატარდა რეტროსპექტული კვლევა, რომელშიც მონაწილეობა სულ 70 პაციენტი.⁵⁹ კვლევაში მონაწილე, მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის (n= 23), ასევე გაურკვეველი გენეზის უნაყოფო პაციენტებში (n= 47) განისაზღვრა, საშვილოსნოშიდა ინსერციის (IUI), ინტრაპერიტონეალური ინსერციის (DIPI) გზით, ასევე სპონტანური ორსულობის სიხშირეები (TI). ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი სხვაობა არ გამოვლინდა ($P > 0.5$)

1998 წ. (Berube S, Marcoux S, Langevin M, Maheux R. *Fertil Steril.* 1998;69:1034-41) ჩატარდა პროსპექტული კვლევა, რომელშიც მონაწილეობდა როგორც მინიმალური და მსუბუქი, ასევე საშუალო და მძიმე ხარისხის ენდომეტრიოზის მქონე უნაყოფო პაციენტები.⁶⁰ ყველა ჯგუფში განისაზღვრა სპონტანური, კუმულაციური ორსულობის სიხშირე, ლაპაროსკოპიდან 36 კვირის განმავლობაში. მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის მქონე უნაყოფო პაციენტებში () გამოვლინდა ორსულობის შედარებით მაღალი სიხშირე თერაპიული ლაპაროსკოპიის ჯგუფში (n=168), დიაგნოსტიკურ ლაპაროსკოპიის ჯგუფთან (n= 268) შედარებით. თუმცა მიღებული მაჩვენებელი არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო ($P > 0.21$)

1998 წელს (Omland AK, Tanbo T, Dale PO, Abyholm T. *Hum Reprod.* 1998;13:2602) ჩატარდა პროსპექტული, კოჰორტული კვლევა, რომელშიც შედარებული იქნა დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიის (ინ ვიტრო განაყოფიერება მეუღლის სპერმით) შემდგომ ორსულობის სიხშირე, მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის (n=49) და გაურკვეველი გენეზის უნაყოფობის მქონე პაციენტებში (n=119). კვლევის შედეგების მიხედვით, სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი სხვაობა ჯგუფებს შორის არ გამოვლინდა. ($P > 0.1$)⁶¹

2002 წელს, (Milingos S, Mavrommatis C, Elsheikh A, Kallipolitis G, Loutradis D, Diakamanolis E, et al. 2002;267:37-40) განხორციელდა, რეტროსპექტული კოჰორტული კვლევა. კვლევის მიზანი იყო ენდომეტრიოზის მსუბუქი ფორმების ეფექტური სამკურნალო მეთოდის (ლაპაროსკოპიული, მედიკამენტური, მოცდითი მენეჯმენტი) განსაზღვრა

უნაყოფო ქალებში. კვლევის ფარგლებში, შედარებული იქნა მკურნალობის სამი მეთოდი: (ლაპაროსკოპიული, მედიკამენტური, მოცდითი მენეჯმენტის ფონზე ორსულობის კუმულაციური სიხშირე, 24 თვის განმავლობაში. შედეგები გადანაწილდა შემდეგნაირად: ლაპაროსკოპია – 36.7%; მედიკამენტური – 30.5%; მოცდითი მენეჯმენტი – 20.9%. განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნოა. ($p < 0.005$)⁶²

2003 წელს, (T.Hage, Adamson GD Fertil Steril. 1997;67:822-9 ჩატარდა კლინიკური კვლევა, რომლის მიხედვით გამოვლინდა უარყოფითი კორელაცია, მინიმალურ, მსუბუქ ენდომეტრიოზსა და ჩასახვის სიხშირეს შორის ბუნებრივ ციკლებში.⁶³

2004 წელს (Akande VA, Hunt LP, Cahill DJ, Jenkins JM. Hum Reprod. 2004;19:96-103) ჩატარდა რეტროსპექტული კოჰორტული კვლევა, რომელშიც მონაწილეობდა სულ 192 პაციენტი. კვლევაში შედარებულია, მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის ($n=75$) და გაურკვეველი გენეზის უნაყოფობის მქონე პაციენტებში ($n= 117$), ლაპაროსკოპიული მკურნალობის ეფექტურობა სპონტანური ორსულობის მიღების თვალსაზრისით. შედეგების მიხედვით სპონტანური ორსულობის სიხშირე, სარწმუნოდ მეტია, ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტების ჯგუფში ($P < 0.0048$).⁶⁴

2006 წელს (Omland AK, Tanbo T, Dale PO, Abyholm T. Hum Reprod. 1998;13:2602-5 ჩატარდა, , რეტროსპექტული, კოჰორტული კვლევა, რომელშიც შედარებულია დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიის (ინ ვიტრო განაყოფიერება) შემდეგ, ორსულობის სიხშირე, როგორც მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის ($n=43$), ასევე, გაურკვეველი გენეზის უნაყოფობის მქონე პაციენტებში ($n=48$). . კვლევის შედეგების მიხედვით, ორსულობის სიხშირის თვალსაზრისით, სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი სხვაობა ჯგუფებს შორის არ გამოვლინდა. ($P < 0.005$)^{61, 65}

2006 წელს (Werbrouck E, Spiessens C, Meuleman C, D'Hooghe T. Fertil Steril. 2006) ჩატარებული იქნა, პროსპექტული, კონტროლირებადი, კოჰორტული კვლევა, რომელშიც შედარებული იქნა დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიის (როგორც ინ ვიტრო განაყოფიერება (IVF), ასევე საშვილონომიდა ინსემინაცია (IUI) შემდგომ ორსულობის სიხშირე, მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის ($n=41$) და გაურკვეველი გენეზის უნაყოფობის ($n= 49$) მქონე პაციენტებში. კვლევის შედეგების მიხედვით, ორსულობის სიხშირის თვალსაზრისით, ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი სხვაობა არ გამოვლინდა. ($P < 0.005$).⁶⁶

2010 წელს, (Matorras R, Corcostegui B, Esteban J, Ramón O, Prieto B, Expósito A, et al. 2010;203:345.e1.) ჩატარდა პროსპექტული კოჰორტული კვლევა..⁶⁷

კვლევაში მონაწილე უნაყოფო პაციენტს ($n= 255$) ლაპაროსკოპიულად დადგენილი ჰქონდა მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის დიაგნოზი. პაციენტების პირველ ჯგუფში ($n = 135$), ლაპაროსკოპიული მკურნალობის შემდეგ, განისაზღვრა სპონტანური ორსულობის სიხშირე, ხოლო მეორე ჯგუფს ($n = 120$), რომლებსაც, დამატებით, მამაკაცის ფაქტორით განპირობებული უნაყოფობა (აზოოსპერმია, აივ ინფექცია) ჰქონდათ დიაგნოსტირებული. ჩატარდა დამხმარე

რეპროდუქციული ტექნოლოგია, კერძოდ ინ ვიტრო განაყოფიერება. ორსულობის სიხშირის თვალსაზრისით აღნიშნულ ჯგუფებს შორის სტატისტიკური სხვაობა არ გამოვლინდა. ($p < 0.005$)

2011 წელს (Opoien HK, Fedorcsak P, Byholm T, Tanbo T.. 2011;23:389-95). ოპოინის და მისი ჩატარდა ყველაზე ფართო, რეტროსპექტული კოჰორტული კვლევა, რომელიც მიმდინარეობდა 14 წლის განმავლობაში (1995–2005წწ),⁶⁸ კვლევაში მონაწილეობდა სულ 661 მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის მქონე, უნაყოფო პაციენტი. კვლევაში გამოიყო: სამკურნალო ($N=399$) და დიაგნოსტიკური ლაპაროსკოპიის ($N=266$) ჯგუფები. ორივე ჯგუფში შეფასდა, დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიის (ინ ვიტრო განაყოფიერება; ინტრაციტოპლაზმური, სტანდარტული) შემდეგი შედეგები. აღმოჩნდა კვერცხუჯრედების მიღების სიხშირე ჯგუფებს შორის: 40.3% VS 29.4%; ორსულობის სიხშირე - 39.5 % VS 27.6 %. მიღებული შედეგები სტატისტიკურად სარწმუნოა ($P < 0.004$)

მიუხედავად აღნიშნული კვლევების დასკვნებისა, ენდომეტრიოზის მსუბუქ ფორმებსა და ქალის უნაყოფობას შორის კავშირის დადგენის მიზნით, ჯერ კიდევ რჩება რეკომენდაცია, დამატებითი, სამომავლო კვლევების ჩატარების შესახებ.

პათოგენეზი

ენდომეტრიოზი – ქრონიკული, ანთებითი, ესტროგენდამოკიდებული და პრო-გესტერონ რეზისტენტული დაავადებაა, რომელიც ხასიათდება ენდომეტრიუმის მსგავსი ქსოვილის არსებობით საშვილოსნოს გარეთ, მცირე მენჯის ღრუში, ძირითადად, საკვერცხეების, კვერცხსავალი მილების, გავა-საშვილოსნოს იოგების, პერიტონეუმის ზედაპირზე, ასევე შარდის ბუშტის, ნაწლავების, დიაფრაგმის, პლევრის ღრუს და სხვა ორგანოებში^{69.70.71.72}

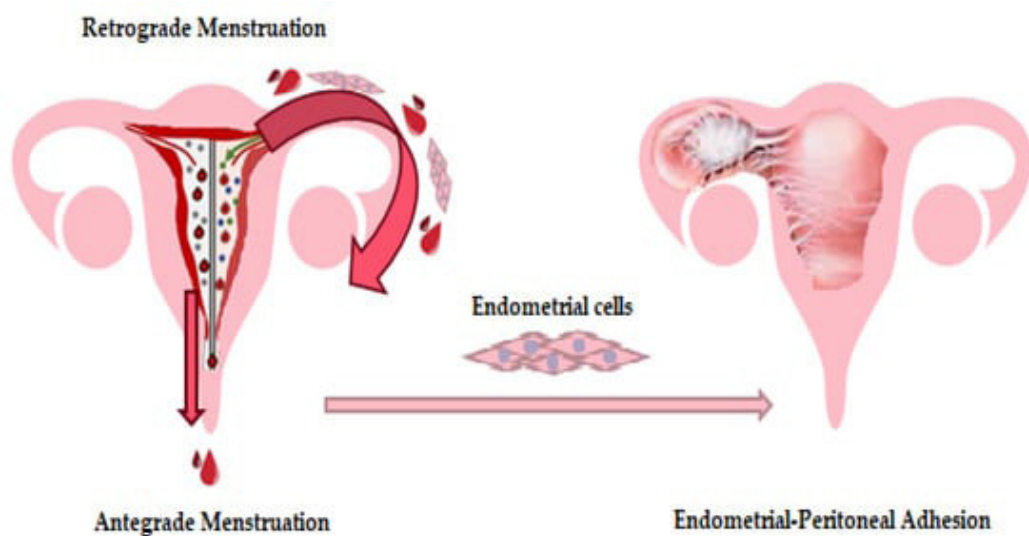
გენიტალური ენდომეტრიოზი ასოცირდება მცირე მენჯის ტკივილთან და რეპროდუქციული ასაკის ქალებში შვილოსნობის ფუნქციის დაქვეითებასთან, რაც მნიშვნელოვნად აქვეითებს მათი ცხოვრების ხარისხს.^{73.74.75} სიმპტომური ენდომეტრიოზის გავრცელების სიხშირე საშუალოდ 10%-ია.

დაავადების ეტიოპათოგენეზი მრავალფეროვანია, რაც განპირობებულია მისთვის დამახასიათებელი ჰეტეროგენული ბუნებით.^{77.78.79} ენდომეტრიოზის წარმოშობის შესახებ ერთიანი თეორია დღემდე არ არსებობს. შესაბამისად, ჩვენი მიმოხილვა მიზნად ისახავს არსებული ინგლისურენოვანი ლიტერატურული მონაცემების შეჯამებას, რომლებიც ამოღებულია ელექტრონულ მონაცემთა ბაზებიდან: სამედიცინო ტერმინების (MESH): „ენდომეტრიოზი“ (ID: D004715), „ეტიოლოგია“ (ID: Q000209), „იმუნოლოგია“ (ID: Q000276), „გენეტიკა“ (ID: D005823) „ეპიგენეტიკური“ (ID: D044127) გამოყენებით.

1870 წლიდან დღემდე არსებულ თეორიებს შორის აღსანიშნავია^{80,81}

- იმპლანტაციური (რეტროგრადული მენსტრუაცია, ქსოვილთა ტრავმირება);
- ემბრიონალური (მიულერის სადინრების განვითარების დარღვევა);
- მეტაპლაზიური (ცელომიმეტური ეპითელიუმის მეტაპლაზია);
- სისხლძარღვოვანი, ლიმფოგენური;
- გენეტიკური (გენეტიკური პოლიმორფიზმი, ალელური დისბალანსი);
- იმუნური (T და B ლიმფოციტების ანომალიები, აპოპტოზის დაქვეითება).

ენდომეტრიოზის განვითარების “ იმპლანტაციური თეორია“ ^{80, 81} დღეისათვის ყველაზე აღიარებულ ჰიპოთეზას წარმოადგენს. იგი ეკუთვნის მეცნიერს – ჯონ სამფსონს (Sampson (1921 წ)). თეორია ეფუძნება, კვერცხსავალი მილების გავლით, მენსტრუაციის რეტროგრადულად გადასვლას მცირე მენჯის ღრუში, რის შედეგადაც ვითარდება ენდომეტრიული უჯრედების ადჰეზია და იმპლანტაცია, მენჯის ღრუს სხვადასხვა ორგანოებისა და პერიტონეუმის ზედაპირზე. აღნიშნულის თეორიის მიხედვით, მენსტრუაციულ დღეებში, მენსტრუალური სისხლის რეფლუქსი ხშირი მოვლენაა ქალების 76-90%-ში , რაც დადგენილი იქნა ლაპაროსკოპიული ჩარევით, პერიტონეალური სითხეში ენდომეტრიუმის ეპითელიური და სტრომალური უჯრედების, ასევე პრო ინფლამატორული ფაქტორების (კადერინები და ინტეგრინები) იდენტიფიცირებით, რამაც გააძლიერა ენდომეტრიოზის „იმპლანტაციური“ თეორიის მხარე.⁸² მოგვიანებით, ობსერვაციული კვლევების მიხედვით, როკიტანსკის (Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser syndrome) სინდრომის მქონე ქალებში, ასევე მენარქემდე ან მენარქედან ახლო პერიოდში, ენდომეტრიოზის აღმოჩენამ, მნიშვნელოვნად შეასუსტა იმპლანტაციური თეორია და საფუძველი ჩაუყარა ახალი თეორიების განვითარების საჭიროებას. ^{83,84,85}



სურ.4

„ლიმფოგენური თეორია“ – ენდომეტრიოზის ექსტრაგენიტალური (ცხვირი ღრუს ლორწოვანი, თვალის ბადურას ზედაპირი) ფორმების არსებობა აძლიერებს, აღნიშნულ თეორიას.^{80,86,87.}

კოელომური მეტაპლაზიის in situ განვითარების თეორიის მიხედვით, ენდომეტრიოზი წარმოიქმნება სპეციფიური უჯრედების მეტაპლაზიის შედეგად, რომლებიც არსებობენ მცირე მენჯის ღრუს ვისცერალური და პარიეტალური პერიტონეუმის მეზოთელური გარსში⁸⁸. ითვლება, რომ ჰორმონალური ან იმუნოლოგიური ფაქტორები ასტიმულირებენ ნორმალური პერიტონეალური ქსოვილის/ უჯრედების ტრანსფორმაციას ენდომეტრიუმის მსგავს ქსოვილად⁸⁹. კოელომური მეტაპლაზიის თეორიამ შეიძლება ახსნას ენდომეტრიოზის გაჩენა პრეპუბერტატულ გოგონებში ⁹⁰. თუმცა, ენდომეტრიუმის ზრდის მთავარი ფაქტორი – ესტროგენი, არ არის პუბერტატულ გოგონებში და, შესაბამისად, ეს მდგომარეობა შეიძლება განსხვავდებოდეს ენდომეტრიოზისგან, რომელიც გვხვდება რეპროდუქციული ასაკის ქალებში. ექტოპიური ენდომეტრიუმის ქსოვილი ასევე აღმოჩენილია მდედრობითი სქესის ნაყოფებში და ვარაუდობენ, რომ ენდომეტრიოზი შეიძლება იყოს დეფექტური ემბრიოგენეზის შედეგი⁹¹

1895 წელს ფონ რეკლინგჰაუზენისა და 1899 წელს შრასელის მიერ შემუშავებული, ენდომეტრიოზის განვითარების, ემბრიონალური თეორიის მიხედვით, ვოლფის ან მიულერის სადინრების რეზიდუალური, ემბრიონული უჯრედები გარდაიქმნებიან ენდომეტრიოზულ კერებად, რომლებიც რეაგირებენ ესტროგენებზე⁹². სწორედ, ამ თეორიას შეუძლია ახსნას ენდომეტრიოზის არსებობა მაიერ-როკიტანსკი-კუსტერ-ჰაუზერის სინდრომის მქონე ქალებში, მოზარდებში მენარქემდე ან მენარქედან მოკლე პერიოდში, და ასევე, მდედრობითი სქესის ნაყოფში; თუმცა, აღნიშნულ თეორიას ეწინააღმდეგება, შემთხვევები, როდესაც ენდომეტრიოზული დაზიანებები ვლინდება მიულერის სადინრების გარეშე ადგილებში. ⁹³.

მიულერული ან ცელომური მეტაპლაზიის თეორიას ადასტურებს ენდომეტრიოზის იშვიათი შემთხვევები, რომლებიც დაფიქსირდა მამაკაცებში, პროსტატის კარცინომის ესტროგენების ხანგრძლივი და მაღალი დოზებით თერაპიის შემდეგ⁹⁴. იმუნოჰისტოქიმიური კვლევების დასკვნები, მამაკაცებში მხარს უჭერს ენდომეტრიოზის მიულერულ და მეტაპლაზიური განვითარების თეორიებს ⁹⁵.

რაც შეეხება „გენეტიკურ თეორიას“ ადასტურებს რომ, ენდომეტრიოზის მქონე დედების მდედრობითი სქესის შვილებში 4–ჯერ მეტი სიხშირით ვლინდება დაავადება, ჯანმრთელი დედების ქალიშვილებთან შედარებით. ხელშემწყობ ფაქტორებს შორის მოიაზრება ჰორმონული (ჰიპერესტროგენია) და გარემო ფაქტორები. თეორიული მონაცემების მიხედვით, ენდომეტრიოზისთვის დამახასიათებელია დამემკვიდრების პოლიგენური თვისება. ამ გენების მატარებელ ქალებში ვლინდება ექტოპიური ენდომეტრიუმის უჯრედების პერიტონეუმის ეპითელიუმთან მიმაგრების გაზრდილი და დაავადების იმუნური კლირენსის დაქვეითების რისკი^{80,96} ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული გენების იდენ-

ტიფიცირებისთვის გამოყენებულია გენომური ჰიბრიდიზაციის (CGH) მეთოდი. ამავე მეთოდის საშუალებით, გამოვლენილია მნიშვნელოვანი გენომური ცვლილებები ენდომეტრიოზის მქონე ქალების როგორც ეუტოპიურ, ასევე ექტოპიურ ენდომეტრიუმში^{97,98}. გენომის ასოციაციის კვლევებმა ასევე გამოავლინა ენდომეტრიოზის გავრცელების ახალი ადგილები⁹⁹. ერთობლივად, ეს მონაცემები ვარაუდობს, რომ ენდომეტრიოზის სხვადასხვა ტიპები შეიძლება ასოცირებული იყოს სხვადასხვა გენის კლასტერების შეცვლასთან, რომლებიც არეგულირებენ სპეციფიკურ უჯრედულ ფუნქციურ აბერაციებს.

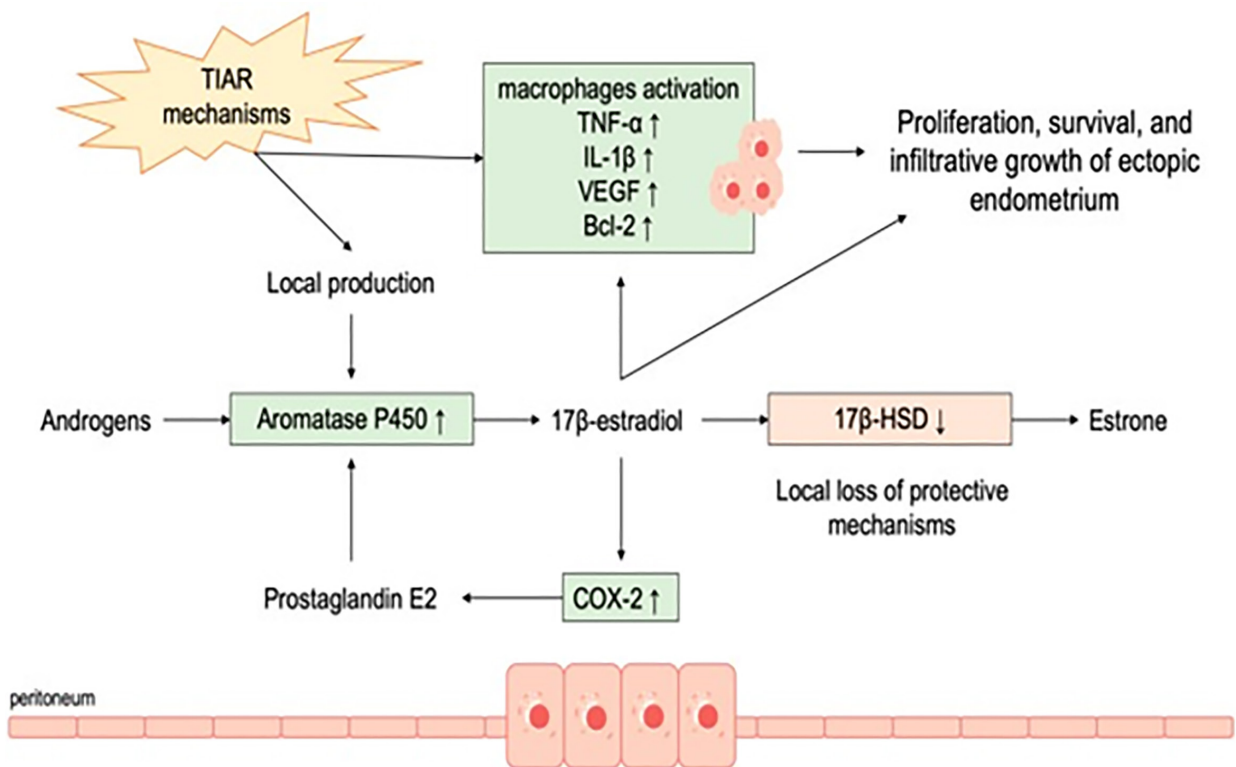
მთავარი კითხვა: რა განაპირობებს ექტოპიური ენდომეტრიუმიდან (საშვილოსნოს ღრუს გარეთ ენდომეტრიული ქსოვილი)) ენდომეტრიოზის განვითარებას?

აღნიშნულ კითხვაზე პასუხი ემყარება მრავალრიცხოვან კვლევებს, რომლის მიხედვით, ამ პროცესში, მთავარ როლს ესტროგენი (E) და ესტროგენის მიმართ მგრძობიარე რეცეპტორები (ERs) ასრულებენ^[71], ესტროგენის რეგულაციაზე მოქმედებს გარემო ფაქტორები (ტოქსიკურ ნივთიერებები, სიმსუქნე, ჰორმონული დარღვევები) ^{99,100} და უჯრედშიდა ფაქტორი, რომელიც დაკავშირებულია არომატაზას, ასევე ციკლური ადენოზის მონოფოსფატაზის (cAMP) აქტივობასთან ¹⁰¹. ესტროგენების უჯრედშიდა გამომუშავებას საკვანძო როლი აქვს ენდომეტრიოზის პათოგენეზში ¹⁰² ისევე როგორც ქალის რეპროდუქციული ტრაქტის სხვა კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი დაავადებების დროს.

ენდოკრინოლოგიური საფუძვლების თანახმად, არომატაზა P450, ცხიმოვან ქსოვილში და საკვერცხეებში, განაპირობებს ანდროგენების გარდაქმნას ესტროგენებად. ფიზიოლოგიურად ეს პროცესი არ ხდება ჯანმრთელი ქალის ეუტოპიურ ენდომეტრიუმში ^{103,104} ენდომეტრიოზის მქონე ქალებში კი არომატაზა P450, აღმოჩენილია როგორც ექტოპიურ, ასევე ეუტოპიურ ენდომეტრიუმში ^{105,106,107} უფრო მეტიც, ენდომეტრიოზის დროს მცირდება ფერმენტ 17β-ჰიდროქსისტეროიდ დეჰიდროგენაზას (17β-HSD) კონცენტრაცია, რაც კიდევ უფრო ხელს უწყობს ესტროგენების ჰიპერპროდუქციას. ¹⁰⁸ ესტროგენების ადგილობრივი წარმოება როგორც ექტოპიურ, ასევე ეუტოპიურ ენდომეტრიუმში. დადებითი უკუკავშირის მექანიზმით იზრდება ესტროგენის წარმოება, ციკლო-ოქსიგენაზას ტიპის 2 (COX-2) ფერმენტის ინდუქციის გზით, შესაბამისად მატულობს ს პროსტაგლანდინ E2-ის დონე სისხლში, რომელიც კიდევ უფრო ასტიმულირებს P450 არომატაზას აქტივობას და შესაბამისად იწვევს ესტროგენის წარმოება ^{109,110}.

ჰიპერესტროგენულ მიკროგარემოს შეუძლია გააქტიუროს მაკროფაგები პერიტონეუმში, რაც იწვევს ისეთი პროინფლამატორული ციტოკინების გამოყოფას, როგორცაა სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი-α (TNF-α) და ინტერლეიკინ-1β (IL-1β), რომლებიც ასტიმულირებენ NFκB-ს აქტივაციას. უფრო მეტიც, ეს მექანიზმები იწვევენ სისხლძარღვთა ენდოთელური ზრდის ფაქტორის (VEGF) ექსპრესიას, უჯრედული ციკლის აქტივაციას და ანტი-აპოპტოზური გენის Bcl-2 ^{111,112} აქტივაციას.

(სურ;5)



ესტროგენების მოქმედება როგორც ეუტოპიურ ასევე ექტოპიურ ენდომეტრიუმში ხორციელდება ესტროგენების მიმართ მგრძობიარე რეცეპტორები გზით. განასხვავებენ ორი სახის ესტროგენის რეცეპტორს: ალფა (ER α) ან ბეტა (ER β)¹¹³. კვლევების მიხედვით, ენდომეტრიოზის მქონე ქალში, როგორც ეუტოპიურ ასევე ექტოპიურ ენდომეტრიუმში ჭარბი რაოდენობით გამოვლენილია – ესტროგენ რეცეპტორის (ER β) ტიპი.¹¹⁴

ჰიპერესტროგენიის და ესტროგენ რეცეპტორების (ER) -ების გადაჭარბებული მოქმედების სინერგისტული მოქმედება ენდომეტრიუმში, წარმოადგენილია პროგესტერონრეზისტენტული (P) მდგომარეობით, რომელიც აფერხებს ენდომეტრიუმის დეციდუალიზაციის პროცესში ჩართული გენების მოდულაციას, უჯრედული ციკლის რეგულაციას და ესტროგენის პასუხის ინჰიბირებას.¹¹⁵ პროგესტერონ რეზისტენტობა, გვხვდება ენდომეტრიოზის მქონე ქალების, როგორც ექტოპიურ ასევე ეუტოპიურ ენდომეტრიუმში.¹¹⁶

პროგესტერონ რეზისტენტული მდგომარეობის განვითარების მთავარ მექანიზმს წარმოადგენს პროგესტერონის რეცეპტორის (PR) მგრძობიარეობის დაქვეითება ექტოპიურ ენდომეტრიუმში, რომელიც განსაზღვრავს პროგესტერონის სამიზნე ისეთი გენების ექსპრესიის ცვალებადობას, როგორცაა 17 β -HSD-ის მაკოდირებელი გენი^{117,118,119} პრო-ანთებითი ციტოკინების (TNF- α და IL-1 β) გაზრდილი კონცენტრაცია, ასევე პირდაპირ კორელაციაშია პროგესტერონ რეცეპტორების (PR) ექსპრესიის დაქვეითებასთან.¹²⁰ PR-თან ანტაგონისტური ეფექტი ხასიათდება NF κ B-ფაქტორიც.

ანალოგიურად, AKT-ის მუდმივი ფოსფორილირება, რომელიც განისაზღვრება ანთებით, მონაწილეობს PR ექსპრესიის ინჰიბირებაში¹²¹. მრავალი ავტორის მიხედვით, პროგესტერონრეზისტენტობა, გადამწყვეტ როლს თამაშობს ენდომეტრიოზის პათოგენეზში.

ენდომეტრიოზის განვითარების, იმუნური თეორიის მიხედვით,

აუტოიმუნური დაავადებების მქონე ქალებში უფრო ხშირია გენიტალური ენდომეტრიოზის განვითარების ალბათობა. „იმუნური თეორიის მიხედვით”,

ენდომეტრიოზის მქონე ქალებს აქვთ გააქტიურებული მაკროფაგების უფრო მაღალი კონცენტრაცია, დაქვეითებული უჯრედული იმუნიტეტი და NK უჯრედების ფუნქცია^{121,122} ენდომეტრიუმის უჯრედების რეგურგიტაცია პერიტონეუმში იწვევს ანთებით რეაქციას, შედეგად, ადგილობრივად გააქტიურებული მაკროფაგებისა და ლეიკოციტების რეკრუტირებას¹²³ ანთებითი პროცესის განვითარებამ კი შეიძლება გამოიწვიოს დეფექტური „იმუნური პასუხი“-ის და ოქსიდაციური სტრესის განვითარება, რომელიც ხელს უშლის ენდომეტრიუმის უჯრედების იმპლანტაციას და ზრდას საშვილოსნოს ღრუს გარეთ, ექტოპურ ადგილებში¹²⁴. გარდა ამისა, არსებობს მოსაზრება იმის შესახებ, რომ ქალებში, მცირე მენჯის ღრუს პერიტონეალური იმუნური კლირენსი, ხელს უწყობს რეტროგრადული მენსტრუალური სიხლის მდგრადობას მენჯის ღრუში, შემდგომში ენდომეტრიოზის განვითარებას.^{125,126} იმუნური უჯრედების გზით, ითერგუნება ენდომეტრიული უჯრედების ლიზისის პროცესი, ხდება HLA I კლასის მოლეკულების ექსპრესიის მოდულირებას¹²⁷ როგორც იმუნური, ასევე ენდომეტრიული უჯრედები გამოყოფენ ციტოკინებს და ზრდის ფაქტორებს, რომლებიც იწვევენ უჯრედების პროლიფერაციას და ანგიოგენეზს, რითაც ხელს უწყობენ ექტოპიური ენდომეტრიუმის იმპლანტაციას და ზრდას საშვილოსნოს ღრუს გარეთ, შესაბამისად ენდომეტრიოზის განვითარებას. არსებობს ვარაუდი იმის შესახებ, რომ შესაძლოა, ენდომეტრიოზის მქონე ქალებს ჰქონდეთ, ციტოკინების და სისხლძარღვთა ენდოთელური ზრდის ფაქტორების უფრო მაღალი კონცენტრაცია პერიტონეალურ სითხეში, რაც ხელს უწყობს ენდომეტრიუმის უჯრედების პროლიფერაციას და ანგიოგენეზს, შესაბამისად ენდომეტრიოზის განვითარებას.

128,129,130

ენდომეტრიოზის განვითარების რისკ ფაქტორები

მრავალი მკვლევარი ენდომეტრიოზს «თეორიების დაავადებას» უწოდებს, ვინაიდან, მიუხედავად მისი წარმოშობის მრავალი თეორიის არსებობისა, არცერთი მათგანი სრულად ვერ ხსნის დაავადების პათოფიზიოლოგიას.

მიჩნეულია რომ გენეტიკური პროფილი, ჰორმონალური აქტივობა, ანთების სტატუსი და იმუნოლოგიური გარემო მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ენდომეტრიოზის გამოვლინებასა და პროგრესირებაში ^{131,132}.

ენდომეტრიოზის ძირითად რისკ ფაქტორებს შორის აღსანიშნავია,

- ნაადრევი მენარქე (< 11წ)
- დაბალი სხეულის მასის ინდექსი (<18.5 კგ/მ²)
- საშვილოსნოს სხვადასხვა პათოლოგიები (მიულერის დიპლაზიები)
- მენსტრუალური ნაკადის ორგანიზმიდან თავისუფლად გამოდინების შეფერხება
- გვიანი მენოპაუზა (>51წ)
- მოკლე მენსტრუალური ციკლი (< ოცდაერთი დღე)
- ჰორმონული დისბალანსი (ჰიპერესტროგენია)
- ალკოჰოლის გადაჭარბებული მოხმარება
- მწველობა
- ენდომეტრიოზის შემთხვევები ახლო ნათესავებში, მაგ. დედა, და, დეიდა

ეპიდემიოლოგიური თვალსაზრისით, ამჟამად მიჩნეულია, რომ კავშირი სოციალურ-ეკონომიკურ სტატუსს, ოჯახურ ისტორიას ¹³⁴, კონსტიტუციურ ფაქტორებს, პიროვნულ ჩვევებს, რეპროდუქციულ და გინეკოლოგიურ სტატუსს, ისევე როგორც გარემო ფაქტორებს შორის, წარმოადგენს ენდომეტრიოზის ჩამოყალიბების საფუძველს 133

გარემო ფაქტორებს შორის, შესაძლოა, ქიმიური აგენტების (მაგ: დიოქსინები) ზემოქმედებამ, ოქსიდაციური სტრესის წარმოქმნის საფუძველზე შეასრულოს გარკვეული როლი ენდომეტრიოზის განვითარებაში. ოქსიდაციური სტრესი იწვევს იმუნოლოგიური სტატუსის აქტივაციას ქალის ორგანიზმში, ასევე ჰორმონული ჰომეოსტაზის ცვლილებას, რაც ენდომეტრიოზის პათოგენეზის მნიშვნელოვან რგოლს წარმოადგენს.

ქცევითი მახასიათებლებიდან შესწავლილია ენდომეტრიოზის განვითარების კავშირი კვებით ქცევასთან (წითელი ხორცის მოხმარება), ალკოჰოლის, კოფეინის მიღებასთან, თამბაქოს მოხმარებასთან, ფიზიკურ აქტივობასთან. ენდომეტრიოზის რისკ ფაქტორებში ასევე შედის სხეულის დაბალი მასის ინდექსი (სმი <18.5 ¹³⁵

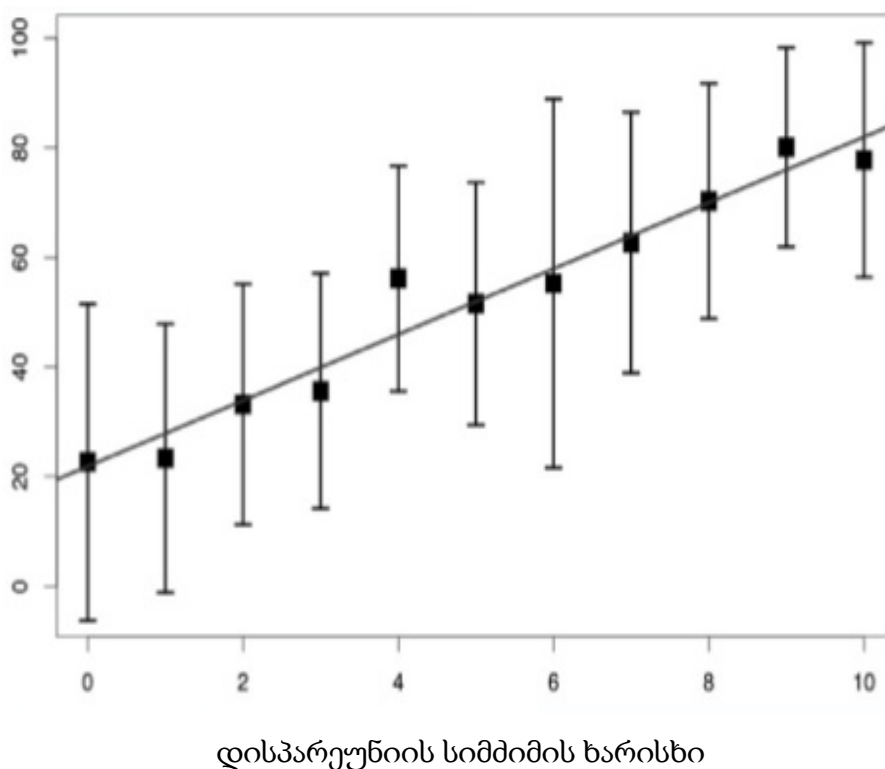
მეცნიერები ვარაუდობენ, რომ აღნიშნული ფაქტორები, მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ ენდომეტრიოზის პათოგენეზში - რეპროდუქციული ჰორმონების დისბალანსით და ციტოქრომა p450 არომატაზას გააქტიურების გზით, რაც ზრდის ანდროგენების ესტროგენად გარდაქმნის სიხშირეს.

ენდომეტრიოზის მსუბუქ ფორმებსა და განხილულ ქცევით მახასიათებლებს შორის კორელაციული კავშირები აღწერილია ჩვენი კვლევის შედეგების ძირითად ნაწილში

რეპროდუქციული დარღვევები ენდომეტრიოზის დროს

რეპროდუქციული დარღვევები ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში თანამედროვე რეპროდუქტოლოგიის აქტუალური პრობლემაა და დღემდე, ზუსტი მექანიზმები ჯერ არ არის ცნობილი. ავტორების მიერ შემოთავაზებულია მექანიზმები, რომლებიც შესაძლოა მონაწილეობდნენ რეპროდუქციულ დისფუნქციაში და მათ შორის განიხილება შემდეგი პოტენციური ფაქტორები:

ენდომეტრიოზთან ასოცირებული ტკივილი, კერძოდ,¹³⁷ მუცლის ქვედა ნაწილში, სქესობრივი ურთიერთობის დროს, რომელიც მნიშვნელოვნად აქვეითებს რეგულარულ სქესობრივ კონტაქტებს რეპროდუქციული ასაკის წევრებში, რაც უარყოფითად ისახება სპონტანურ ციკლებში ჩასახვის სიხშირეზე ($r=0.55$; $p<0.0001$) იხ. სურ 6

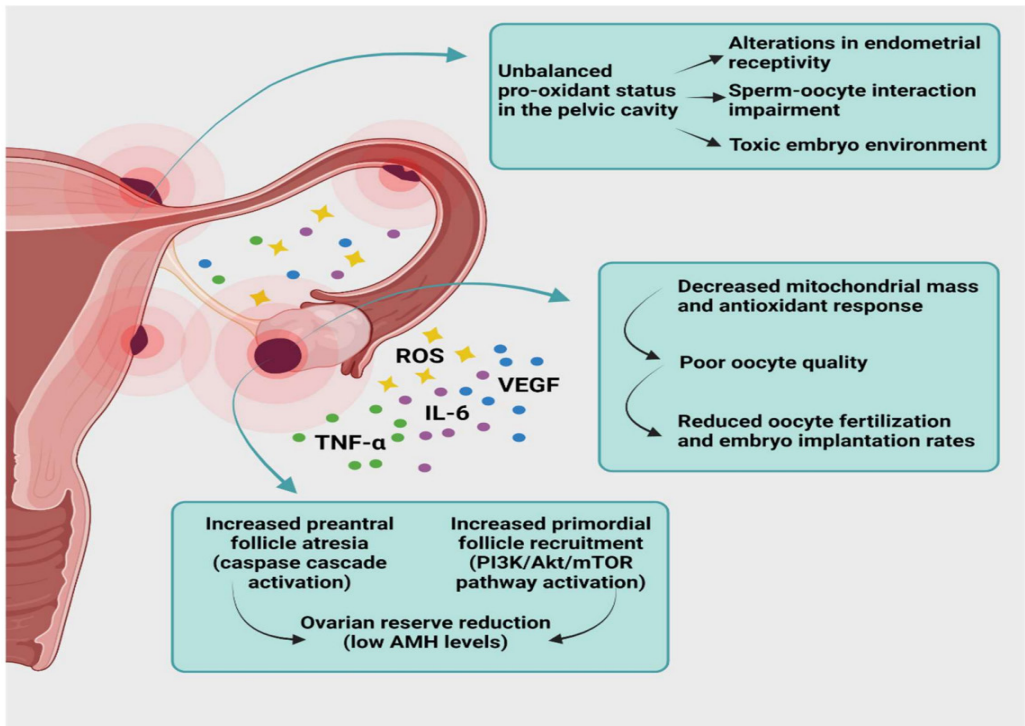


სურ; 6 დისპარეუნის ხარისხი და სექსუალური კავშირის სიხშირე.

საკვერცხისმიერი ფაქტორი – ანოვულაცია, შემცირებული ოვარიული რეზერვი¹³⁶, დაბალი ანტიმიულერის ჰორმონი სისხლში, ჯანმრთელ ქალებთან შედარებით, ენდომეტრიოზის მქონე ქალთა 59,3 %.

ასევე დაბალია, საკვერცხეების პასუხი გონადოტროპინებით კონტროლირებად სტიმულაციაზე, მიღებული კვერცხუჯრედების ხარისხი, რაც, ინ ვიტრო განაყოფიერების დროს დგინდება.

პერიტონეალური ფაქტორი – რომელთა შორის განიხილება ინფლამატორული (ინტრელეიკინები) და იმუნოლოგიური ფაქტორების (ანტინუკლეარული, ანტიენდომეტრიული, ანტიოვარიული, ანტისპერმული ანტისხეულები) მნიშვნელოვანი მატება მცირე მენჯის ღრუს პერიტონეალურ სითხეში, რაც უარყოფითად მოქმედებს, კვერცხუჯრედისა და სპერმატოზოიდის განაყოფიერების პროცესზე იხ.სურ.

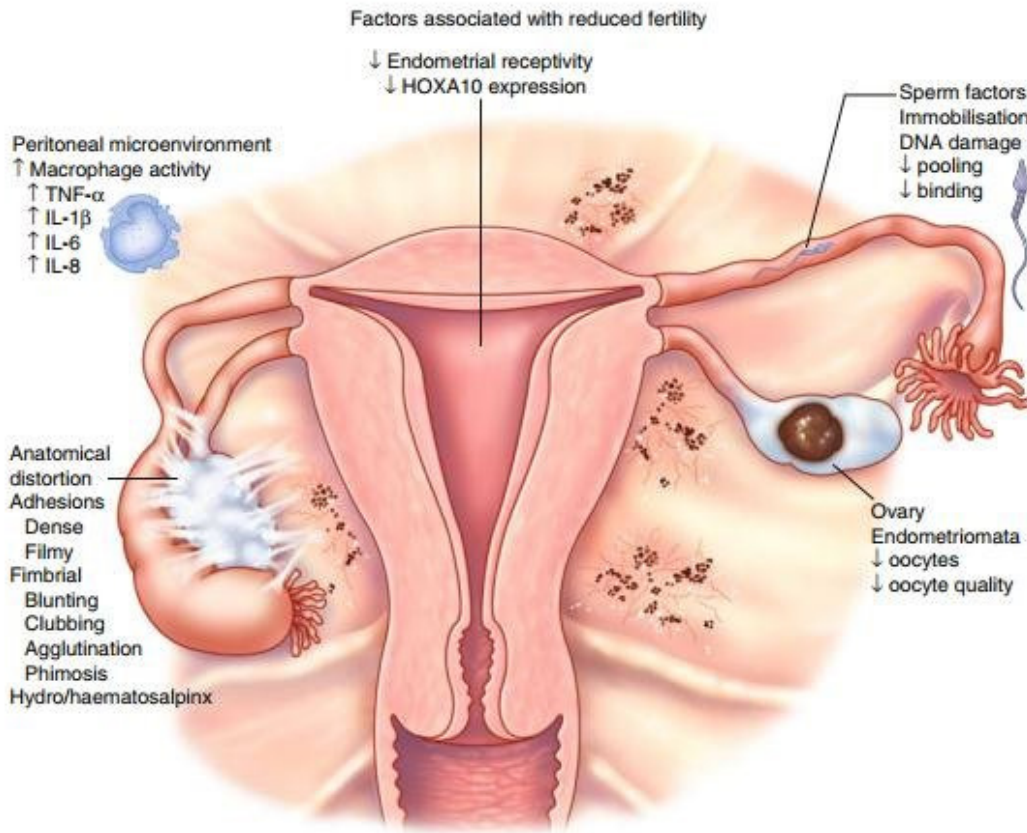


სურ: 7 პერიტონეალური ფაქტორი ენდომეტრიოზის მქონე უნაყოფო პაციენტებში

ფუნქციონალური ფაქტორი – გულისხმობს, მილისმიერი, ენდომეტრიული და მიომეტრიული ფაქტორების დისფუნქციას, ასინქრონიზმის, რაც კვერცხუჯრედის განაყოფიერების, განაყოფიერებული კვერცხუჯრედის საშვილოსნოს ღრუსკენ მიგრაციის და შემდგომში ენდომეტრიუმში იმპლანტაციური პროცესების რღვევასთან არის დაკავშირებული ^{138,139}

სტრუქტურული ფაქტორი – გულისხმობს მცირე მენჯის ღრუში განვითარებული შეხორცებითი პროცესების შედეგად, ფალოპის მილების ფუნქციონირების, ასევე

მიღებისა და საკვერცხეების ნორმონატომიური კონტაქტის დარღვევას ^{140,141}, რაც პირდაპირ ხელს უშლის ბუნებრივ ციკლებში კვერცხუჯრედის განაყოფიერებისა და საშვილოსნოს ღრუში ტრანსპორტიების პროცესებს ¹⁴². აღნიშნული ფაქტორი დამახასიათებელია ენდომეტრიოზის საშუალო და მძიმე ფორმების დროს. იხ. სურ



სურ. 8

შეხორცებითი პროცესი მცირე მენჯი ღრუში ენდომეტრიოზის დროს

საშვილოსნოსმიერი ფაქტორი – ენდომეტრიოზის მქონე უნაყოფო პაციენტებში, ვლინდება გენების აბერანტული ექსპრესია ენდომეტრიუმში, პროგესტერონრეზისტენტობა, რაც აქვეითებს ორსულობის დადგომის ალბათობას როგორც ბუნებრივ ისე ინ ვიტრო განაყოფიერების ციკლებში. ^{144,145,146}

ენდომეტრიოზის დამახასიათებელი კლინიკა

ენდომეტრიოზის წინასწარი დიაგნოზი, პაციენტის ანამნეზის, კლინიკური სიმპტომებისა და ულტრასონოგრაფიული მონაცემების საფუძველზე ისმება. ხოლო, მისი საბოლოო დიაგნოზი, ლაპაროსკოპიის დროს ენდომეტრიოზული კერებიდან აღებული მასალების ჰისტოლოგიური კვლევით არის შესაძლებელი, უფრო მეტიც, ლაპაროსკოპია, ენდომეტრიოზის დიაგნოტიკის ოქროს სტანდარტად განიხილება.¹⁴⁷

ენდომეტრიოზისთვის დამახასიათებელი სიმპტომები 150 და მეტი წამყვან სიმპტომებს შორის აღსანიშნავია, ქრონიკული ტკივილი მუცლის ქვედა არეში, მტკივნეული მენსტრუაცია, ჭარბი მენსტრუაცია, ყავისფერი გამონადენი მენსტრუაციის დაწყებამდე და მის შემდეგ (ე.წ Spotting), მენსტრუაციათა შორის სისხლდენა, დისპარეუნია, ოვულაციური ტკივილი, ტკივილი დეფეკაციის დროს, დიარეა ან შეკრულობა, ტკივილი შარდვისას, ტკივილი სეობრივი ურთიერთობის დროს, უნაყოფობა. შემთვევათა 60 % ში, ენდომეტრიოზი შესაძლოა მიმდინარეობდეს უსიმპტომოდაც.^{148,149}

ქრონიკული ტკივილები მუცლის ქვედა არეში

ენდომეტრიოზის დროს ერთ-ერთი სიმპტომი მცირე მენჯის ქრონიკული ტკივილია. აღმოჩნდა, რომ ასეთი ტკივილით ქალების 71-87%-ს აღენიშნება სხვადასხვა ხარისხის ენდომეტრიოზი. მცირე მენჯის ღრუს ტკივილი განსაკუთრებით ძლიერდება მენსტრუაციის პერიოდში, და ტკივილი შეიძლება შენარჩუნდეს მთელი ციკლის განმავლობაში. რაც მნიშვნელოვნად აქვეითებს ქალის ცხოვრების ხარისხს.^{150,151,152,153}

მტკივნეული მენსტრუაციის (დისმენორეა) სიმპტომი, ენდომეტრიოზის დამახასიათებელ სიმპტომებს შორის ყველაზე პათოგნომური სიმპტომია. მტკივნეული მენსტრუაციის მქონე ქალების 62%- ში¹⁵⁴ ლაპაროსკოპიული ჩარევისა და მიღებული ენდომეტრიოზული მასალის ჰისტომორფოლოგიური კვლევით, დასტურდება გენიტალური ენდომეტრიოზი. აღსანიშნავია, რომ ტკივილის ხარისხი არ არის ენდომეტრიოზის ხარისხთან კორელაციაში, რაც იმას ნიშნავს რომ, მსუბუქი/საშუალო ხარისხის მტკივნეული მენსტრუაციის უკან შესაძლოა იყოს მძიმე ხარისხის ენდომეტრიოზი და პირიქით³.

ენდომეტრიოზის შემთხვევაში, ქალების $\approx 10\%$ -ს აღენიშნება ტკივილი სქესობრივი აქტის დროს (დისპარეუნია),¹⁵⁶ რაც ხშირად ხდება ქალის მიერ, სქესობრივ ცხოვრებაზე უარის და სურვილის დაკარგვის მიზეზი.¹⁵⁷

ენდომეტრიოზის შემთხვევაში მენსტრუაციის დროს ქალებს ხშირად აღენიშნებათ ტკივილის შეგრძნება კუჭის მოქმედებისა (დისჩეზია) და შარდვის პროცესში (დისპარეუნია), ხოლო იმ შემთხვევაში, თუ ენდომეტრიოზული კერა ჩაზრდილია ნაწლავის ან შარდის ბუშტის კედელში, შესაძლოა სისხლის არსებობა შარდში (ჰემატურია) და განავალში (ჰემატოჩეზია).

ენდომეტრიოზის ატიპიური სიმპტომები მიუთითებს სხვა ორგანოების ჩართვაზე და შეიძლება მოიცავდეს:

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

• ციკლურ დისპნოეს - პნევმოთორაქსის შემთხვევაში. ყოველივე ეს მკვეთრად უარყოფით გავლენას ახდენს ქალის ცხოვრების ხარისხზე, ვინაიდან, ამ დროს მნიშვნელოვნად იზღუდება მათი ჩვეული აქტივობების განხორციელება (სამსახური; სპორტული ატივობა, მოგზაურობა და სხვ).

დიაგნოსტიკა

ენდომეტრიოზის დიაგნოსტიკის მეთოდებს შორის აღსანიშნავი :

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

ანამნეზური მონაცემებიდან მნიშვნელოვანია:

- მენარხეს ასაკი
- მენსტრუაციული ციკლის სიხშირე და რეგულარობა
- ორსულობის ანამნეზი და რეპოდუქციული გეგმა
- ორალური კონტრაცეპტივების გამოყენება
- ჩატარებული მედიკამენტური (სუპრესიული) მკურნალობა
- ჩატარებულ ქირურგიული ჩარევები
- ენდომეტრიოზისა და გინეკოლოგიური სიმსივნეების ოჯახურ ისტორია

ბიმანუალური გასინჯვით ვლინდება მოძრაობაში შეზღუდული, რეტროვერსიული საშვილოსნო, მგრძობიარე გავა-საშვილოსნოს იოგები ან გადიდებული საკვერცხეები. სტანდარტული გინეკოლოგიური ბიმანუალური ან რექტოვაგინური გამოკვლევა ინფორმატიულია საკვერცხის ენდომეტრიოზული ცისტების და დუგლასის ფოსოში არსებული ენდომეტრიოზული კვანძების არსებობის შემთხვევაში. თუმცა, დიაგნოზის ვერიფიცირებისთვის აუცილებელია შემდგომი ულტრასონოგრაფიული ან მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევა^{161,163,164}.

ტრანსვაგინური ექოსკოპია წარმოადგენს პირველი რიგის გამოკვლევას ენდომეტრიოზის დროს.^{165,166} ის მნიშვნელოვანია საკვერცხის ენდომეტრიომას დიაგნოსტიკისა და გამორიცხვის თვალსაზრისით.

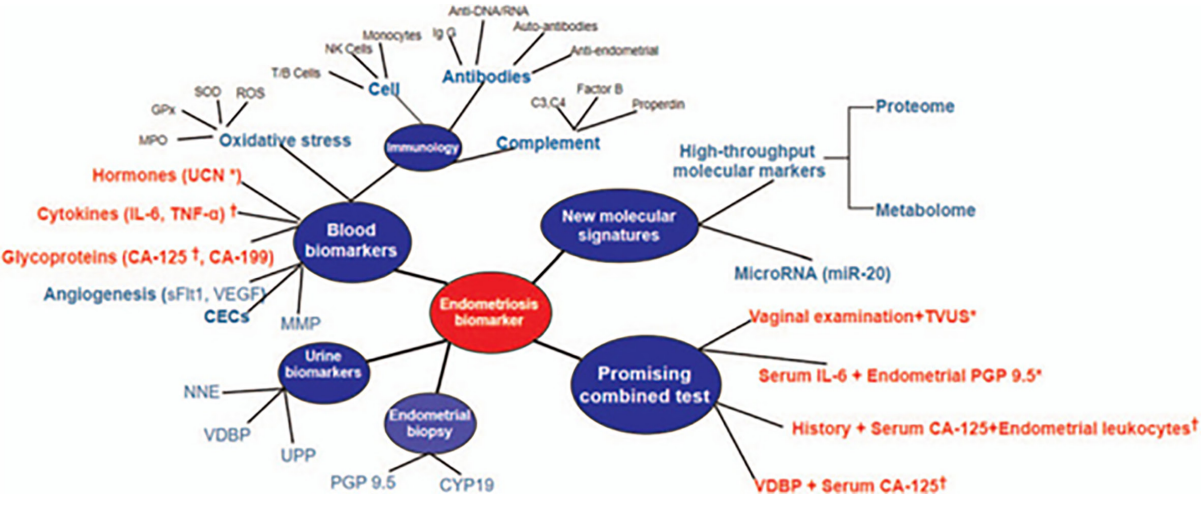
მაგნიტურ რეზონანსული ტომოგრაფია ღრმა ენდომეტრიოზის და მცირე მენჯის პერიტონეუმის ენდომეტრიოზის (მძიმე ხარისხი) შემთხვევაში, ენდომეტრიოზული კერების ლოკაციისა და გავრცელების ფართობის შესახებ დეტალურ ინფორმაციას იძლევა.¹⁶⁷

ენდომეტრიოზის საბოლოო დიაგნოსტიკის „ოქროს სტანდარტს“ წარმოადგენს დიაგნოსტიკური – სამკურნალო ლაპაროსკოპია,¹⁶⁸ რომელიც იძლევა ექტოპიური ენდომეტრიოზული ჰეტეროტოპიების პირდაპირი ვიზუალიზაციისა და ამ უბნიდან მასალის აღების საშუალებას, რომელსაც შემდგომში.

ჰისტომორფოლოგიურად ვიკვლევთ. პოზიტიური ჰისტომორფოლოგია ადასტურებს ენდომეტრიოზის დიაგნოზს. თუმცა, ნეგატიური ჰისტომორფოლოგია არ გამორიცხავს მას. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ჰეტეროტოპიების ლაპაროსკოპიული აღმოჩენა მეტწილად დამოკიდებულია ქირურგის გამოცდილებაზე^{169,170}

ენდომეტრიოზის ბიომარკერები

ლიტერატურაში გვხვდება არაერთი ბიომარკერი, რომელიც ასოცირებულია ენდომეტრიოზთან; ბიომარკერების აღმოჩენა ხდება როგორც პერიფერიულ სისხლში, ისე ენდომეტრიუმში და შარდში^{171,172,173,174}



სურ. 9 ენდომეტრიოზის ბიომარკერები

გამოვყოფთ რამდენიმე ძირითადს: კარბოჰიდრატული ანტიგენი (CA-125),¹⁷⁵ კარბო-ჰიდრატული ანტიგენი (CA-199),¹⁷⁶ უროგორტინი (UCN),¹⁷⁷ ინტერლეიკინ 6 (IL-6),¹⁷⁸ აქტიური ეკრანის პლაზმური ნიტრიდირება (ASP) ¹⁷⁹ და მოციკულირე სისხლში ენდომეტრიუმის უჯრედების აღმოჩენა (CECs ^{178, 180}

ენდომეტრიოზი და უნაყოფობა

ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით, ენდომეტრიოზის მქონე რეპროდუქციული ასაკის ქალების 30-50%-ს აღენიშნება უნაყოფობა. აღსანიშნავია რომ, ენდომეტრიოზის მქონე ქალებში, სპონტანური ჩასახვის სიხშირე ერთ ციკლში– 2–10 %-ია, ჯანმრთელ ქალებში კი ეს მაჩვენებელი 15–20 %-ს შეადგენს^{181,182}

ენდომეტრიოზის მქონე ქალებში, რეპროდუქციული ფუნქციის დაქვეითების შესაძლო მიზეზებს შორის აღსანიშნავია:

პერიტონეალური ფაქტორი – რომელიც გულისხმობს, პრო ინფლამატორული და ინფლამატორული ფაქტორების მაღალ კონცენტრაციას პერიტონეალურ სითხეში, რომელიც ხელს უწყობს მცირე მენჯის ღრუს შეხორცებითი პროცესების განვითარებას, უპირატესად ტუბო-ოვარიულ სივრცეში, განაპირობებს კვერცხსავალი მილის ფოჩებსა და საკვერცხეებს შორის ნორმო ანატომიური კავშირის დარღვევას და ბუნებრივ ციკლებში კვერცხუჯრედის განაყოფიერების პროცესის შეფერხებას.^{183,184}

საკვერცხისმიერი ფაქტორი, დაკავშირებულია ჰორმონულ და საკვერცხეებში მიმდინარე ოვულაციურ დარღვევებთან, ასევე კვერცხუჯრედისა და ემბრიონის ხარისხის დაქვეითებასთან.

ენდომეტრიოზულ ექტოპირებულ ჰეტეროპიებში (ექტოპიური ენდომეტრიუმი) მიმდინარე ჰორმონული დარღვევებიდან აღსანიშნავია:¹⁸⁵

- 17 ჰიდროქსისტეროიდ დეჰიდროგენაზა 1-ის მაღალი ექსპრესია
- 17 ჰიდროქსიპროგესტერონის ტიპი 2-ის დეფიციტი
- ციტოქრომა p 450 –ის მაღალი ექსპრესია

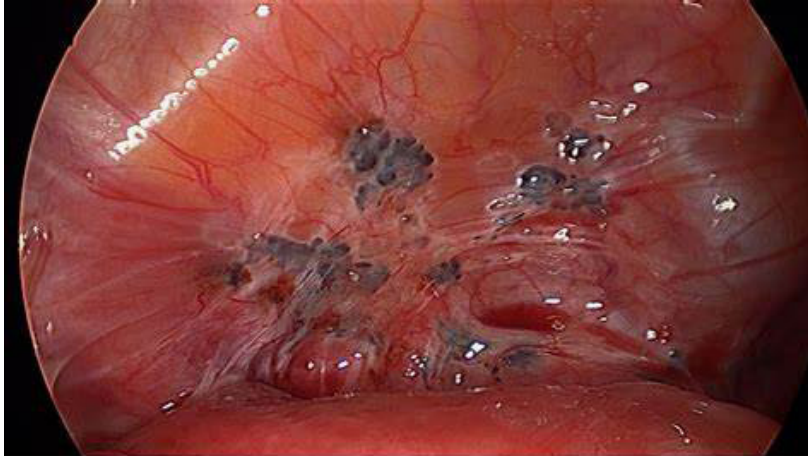
აღნიშნული დარღვევები განაპირობებენ ლოკალური ჰიპერესტროგენიის განვითარებას, რაც ენდომეტრიოზის პროლიფერაციის მასტიმულირებელ, დამატებით ფაქტორს წარმოადგენს.^{185,186}

ენდომეტრიული ფაქტორი – განპირობებულია მისი რეცეპტორული აპარატის დისფუნქციით, პროგესტერონის მიმართ მგრძობიარე რეცეპტორების რეზისტენტობით, რის გამოც ქვეითდება, ენდომეტრიუმში ემბრიონის იმპლანტაციის სიხშირე.¹⁸⁷

ენდომეტრიოზის დროს განვითარებული პროგესტერონ რეზისტენტობის შედეგად, როგორც ექტოპიურ, ასევე ეუტოპიურ ენდომეტრიუმში, ძლიერდება ადგილობრივი უჯრედული პროლიფერაციის პროცესი, მცირდება დეციდუალიზაცია, ქვეითდება ანტიინფლამატორული და ძლიერდება ანგიოგენური მოქმედება, ყოველივე ეს ხელს უწყობს პერი ან პოსტმენსტრუაციულ სისხლდენის განვითარებას, ემბრიო იმპლანტაციის პროცესის რღვევას.^{188,189}

სურ. 10

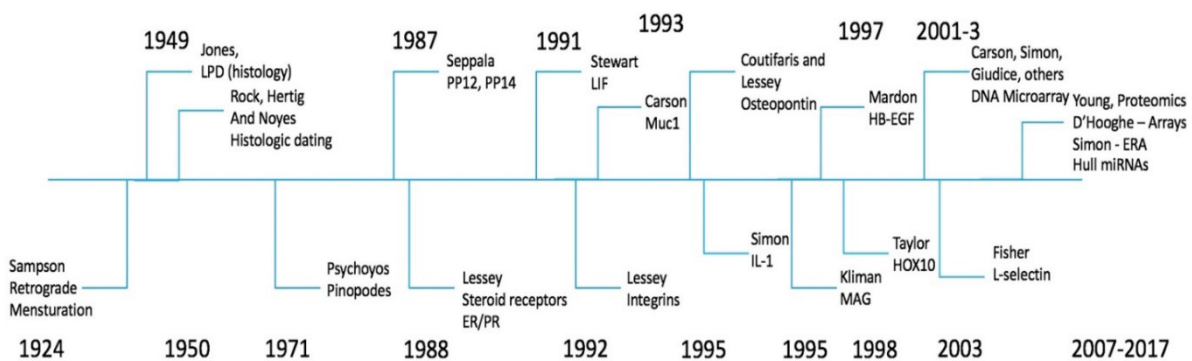
ენდომეტრიოზული ჰეტეროტოპიები მცირე მენჯის ღრუში



ენდომეტრიოზის დროს განვითარებული პროგესტერონრეზისტენტული და ჰიპერ-ესტროგენული მდგომარეობის გამო, ეუტოპიურ ენდომეტრიუმში მცირდება ჰომეოსტატიური პროტეინების (microRNA) და ინტეგრინების ($\alpha\beta3$;), პროტეომიქსების კონცენტრაცია, ყალიბდება ადგილობრივი რეცეპტორების (პროგესტერონის რეცეპტორების რეზისტენტობა, ესტროგენის რეცეპტორების (ESR1) დისრეგულაცია) აბერანტული სიგნალი, რაც ემბრიონის იმპლანტაციის ფუნქციის დარღვევას იწვევს. ენდომეტრიოზის დროს, ენდომეტრიუმის რეცეფციულ დარღვევებთან დაკავშირებით მნიშვნელოვანი კვლევები არსებობს, რომლებიც ეკუთვნით ისეთ წარმატებულ მეცნიერ მკვლევარებს, როგორიცაა Bruce A. Lessey; F. Dominguez, J. Remohí, A. Pellicer, C. Simón ¹⁹⁰

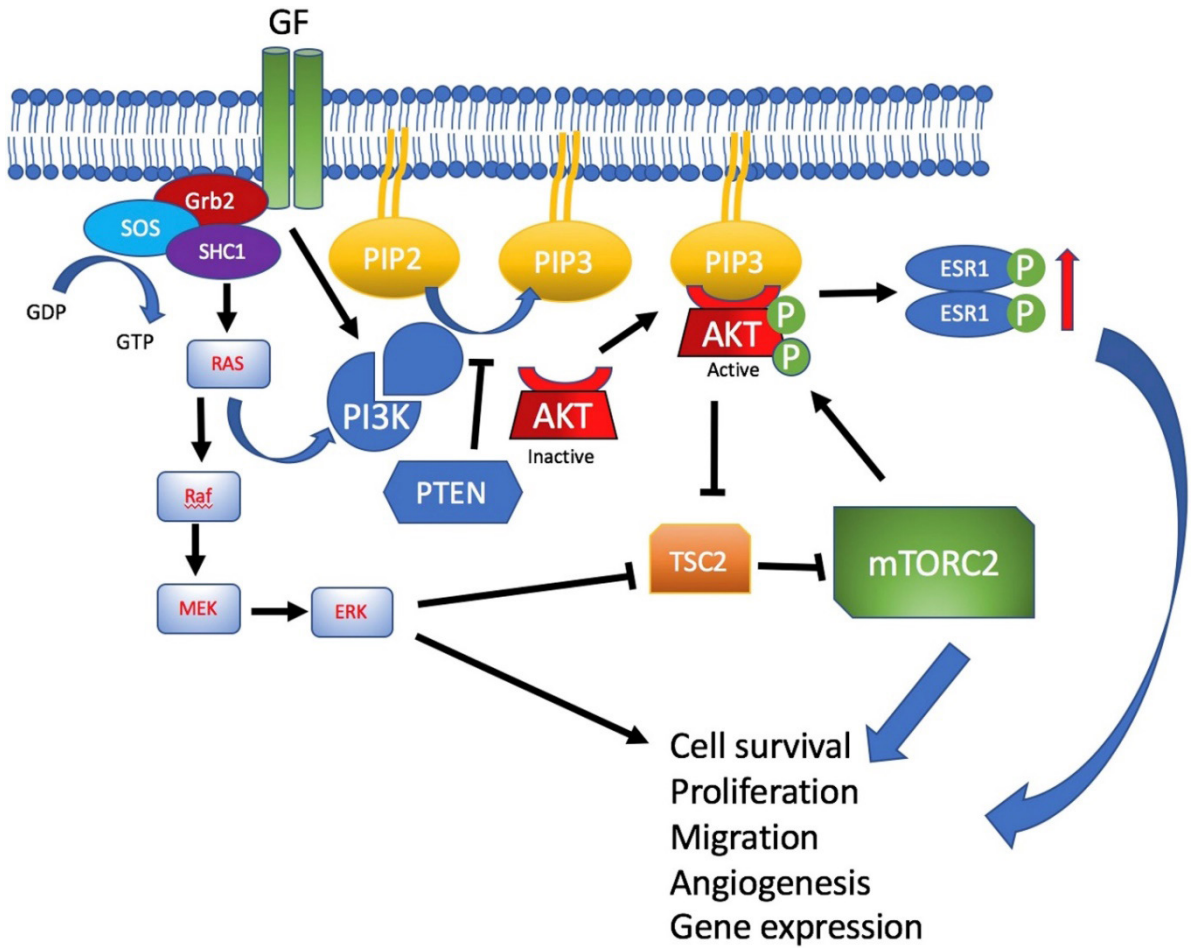
იხ.სურ

Timeline for Endometriosis and Endometrial Receptivity Defects



სურ 11 ენდომეტრიუმის რეცეფციის დარღვევები ენდომეტრიოზის დროს

ენდომეტრიოზის დროს, ენდომეტრიუმის აბერანტული დეციდუალიზაცია, წარუმატებელი ემბრიონიმპლანტაციის და უნაყოფობის ერთერთი მთავარი მიზეზია. ამ პროცესის მთავარ მედიატორებს, აქტივირებული პროტეინ კინაზა (aPKA) და აქტივირებული მიტოგენური პროტეინ კინაზა ((m- aPKA) წარმოადგენენ, რომლებიც, ენდომეტრიუმის დეციდუალიზაციის მთავარი მარეგულირებელი გენების (NOTCH1; FOXO1; IGFBP1; PIP3; ESR1) დაუნ რეგულაციას იწვევენ. იხ. სურ 12



სურ 12 ენდომეტრიუმის დეციდუალიზაციის მარეგულირებელი გენები

იმუნოლოგიური ფაქტორი – ენდომეტრიოზს ანტისხეულების დაავადებასაც უწოდებენ.^{191,192} ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით, ამ დროს ვითარდება ანტისხეულების დიდი რაოდენობა ცერვიკალურ (ანტისპერმული ანტისხეულები), ენდომეტრიულ (ანტიენდომეტრიული ანტისხეულები), პერტონეალურ სითხეებში (ანტიოვარიული ანტისხეულები), რომელიც ხელს უშლის კვერცხუჯრედისა და სპერმატოზოიდის განაყოფიერების, ემბრიონის იმპლანტაციის პროცესებს ქალის ორგანიზმში.¹⁹³ კვლევებით დგინდება, ენდომეტრიოზის მქონე უნაყოფო ქალის ეუტოპიური ენდომეტრიუმის იმუნური პროფილი მნიშვნელოვან ცვლილება ჯანრთელ ქალთან შედარებით, რაც მნიშვნელოვნად აქვეითებს ენდომეტრიოზით დაავადებული ქალების ჩასახვის სიხშირეს.¹⁹⁴

უნაყოფობის მკურნალობა ენდომეტრიოზის მქონე უნაყოფო ქალებში

ენდომეტრიოზის მქონე უნაყოფო პაციენტების სამკურნალო მენეჯმენტის ჩამოყალიბების დროს, გასათვალისწინებელია:^{195,196,197,198}

- ქალის ასაკი
- საკვერცხეების მარაგი
- უნაყოფობის ხანგრძლივობა
- ენდომეტრიოზთან ასოცირებული ტკივილის არსებობა
- ენდომეტრიოზის ხარისხი

ენდომეტრიოზის მკურნალობის მეთოდები შეიძლება იყოს: მედიკამენტური, ოპერაციული და კომბინირებული

ნებისმიერი აღნიშნული სამკურნალო მეთოდის ეფექტურობის შეფასების მთავარი კრიტერიუმები არის, დაავადების კლინიკური სიმპტომების შემსუბუქება, რეციდივის შემცირება/არარსებობა და შვილოსნობის ფუნქციის აღდგენა რეპროდუქციული ასაკის პაციენტებში.

მედიკამენტური თერაპია ეფუძნება ენდომეტრიოზის პათოგენეზს და გულისხმობს, საკვერცხეებში, ასევე ენდომეტრიოზულ ჰეტეროტოპიებში (ექტოპიური ენდომეტრიუმი), ესტრადიოლის სეკრეციის დათრგუნვას, იწვევს ჰიპოესტროგენულ მდგომარეობას და ხელს უწყობს ენდომეტრიოზული კერების პროლიფერაციული პროცესის დათრგუნვას.

ენდომეტრიოზის მედიკამენტური თერაპიის მიზნით გამოიყენება^{199, 200, 201, 202}

- გესტაგენები (დიენოგესტი, დიდროგესტერონი, ნორეთიეტერონი)
- გონადოტროპინ რილიზინგ ჰორმონის აგონისტები (GnRH)
- ანტიგონადოტროპინები (დანაზოლი)
- კომბინირებული ესტროგენ-გესტაგენები (მონოფაზური, პროლონგირებული რეჟიმი)
- ანტიესტროგენები (ლეტროზოლი)
- ანტიგონადოტროპინები
- არასტეროიდული ანთებსაწინააღმდეგო საშუალებები და სხვ.

ფართო კვლევების მეტანალიზის მიხედვით, ენდომეტრიოზის სამკურნალო მედიკამენტებს შორის ვლინდება დიენოგესტის უპირატესობა სხვებთან შედარებით, ვინაიდან გარდა ანტიპროლიფერაციული მოქმედებისა, დიენოგესტს ახასიათებს ნერვის ზრდის ფაქტორის (NGF) (ტკივილის განვითარების ერთერთი მთავარი მედიატორია)) ექსპრესიის მაინჰიბირებელი მოქმედება, რითაც ხელს უწყობს მცირე მენჯის ქრონიკული ტკივილის, სქესობრივი კავშირის დროს ტკივილის შემსუბუქებას ან აღაგებას, დამატებით, დამახასიათებელია ანთებსაწინააღმდეგო მოქმედებაც.

ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში, მედიკამენტური თერაპიის ეფექტურობის

დადგენის შესახებ მრავალი კვლევა არსებობს. მათ შორის, 2006 წელს, ვერცელინის და მისი თანაავტორების (Vercelini et.al ; fertil. Steril; 105 e3) მიერ ჩატარებული კვლევის მიხედვით, პაციენტებს რომლებსაც ჰქონდათ ძლიერი ტკივილი სქესობრივი კავშირის დროს(დისპარეუნია). პაციენტების კოჰორტა გაიყო ორ თანაბარ ჯგუფად. თითოეულ მათგანში, შედარებული იქნა ნორეტისტერონი და დიენოგესტი, დისპარეუნიის მქონე პაციენტებში. 6 თვიანი თერაპიის შემდეგ გამოვლინდა დიენოგესტის უპირატესობა ნორეტისტერონთან შედარებით.

2015 წელს, კარუზოს და მისი თანაავტორების (Caruso et.al; j. endocrinol invest. 2015; 38; 1211-8) მიერ ჩატარდა კვლევა, რომელშიც მონაილეობდნენ პაციენტები, ენდომეტრიოზის ლაპაროსკოპიულად დადასტურებული დიაგნოზით, სექსუალური დისფუნქციის, განპირობებული დისპარეუნით. კვლევაში მონაწილე პაციენტების პირველ ჯგუფი იღებდა დიენოგესტს 2მგ/დღეში, საკონტროლო ჯგუფი არასტეროიდულ ანთების საწინააღმდეგო მედიკამენტებს. 6 თვიანი თერაპიის შემდეგ, გამოვლინდა სქესობრივი კავშირის დროს ტკივილის მნიშვნელოვანი შემცირება და სქესობრივი კავშირის აღდგენა დიენოგესტით თერაპიის ჯგუფში. საკონტროლო ჯგუფში, კლინიკური მდგომარეობა არ შეცვლილა.

რაც შეეხება, ენდომეტროზთან დაკავშირებული უნაყოფობის მედიკამენტურ მკურნალობას, დღემდე არსებული ფართომასშტაბიანი კვლევების და კოჰრენის მეტაანალიზის მიხედვით, არაეფექტურია, შესაბამისად გაჩნდა საჭიროება უფრო ეფექტური სამკურნალო მეთოდების შემუშავებისა. ამ მიმართულებით აქტიურად მიმდინარეობს კვლევები, მათ შორის ენდომეტრიოზის მსუბუქი ფორმების ლაპაროსკოპიული მკურნალობის ეფექტურობის დადგენის თვალსაზრისით, როგორც ბუნებრივ, ისე ინ ვიტრო განაყოფიერების ციკლებში, თუმცა აღნიშნული კვლევების უკვე არსებული შედეგები ურთიერთსაწინააღმდეგოა, ჯერ კიდევ რჩება რეკომენდაცია უნაყოფო პაციენტებში, ენდომეტრიოზის მსუბუქი ფორმებით, ლაპაროსკოპიული მკურნალობის ეფექტურობის დადგენის მიზნით.

ენდომეტრიოზის მქონე უნაყოფო პაციენტებში, წინასწარი პრეთერაპიის (GnRH) აგონისტებით ან ორალური კონტრაცეპტივებით (OCPs) შესახებ სარწმუნო დასკვნები არსებობს. 2006 წლის კოჰრენის კოლაბორაციის სისტემური მიმოხილვის მიხედვით, ინ ვიტრო განაყოფიერების (IVF) დროს, კლინიკური ორსულობის სიხშირე 4-ჯერ გაიზარდა, GnRH აგონისტით 3-დან 6 თვემდე წინასწარი მკურნალობის შემდეგ. 2009 წლის მეტაანალიზის მიხედვით, რომელიც მოიცავდა 965 ქალის კვლევის შედეგებს, გამოვლინდა საკვერცხისმიერი ღრმა ენდომეტრიოზის (ენდომეტრიომები) რეციდივის მკვეთრი შემცირება, პოსტოპერაციული ორალური კონტრაცეპტივების ხანგრძლივი გამოყენებისას.

ტკივილთან ასოცირებული ენდომეტრიოზის შემთვევაში, ქირურგიული (ლაპაროსკოპიული) მკურნალობის მეთოდი არ არის უპირატესი, დაავადების პროგრესული ხასიათის, შესაბამისად რეციდივის მაღალი მაჩვენებლის გათვალისწინებით.

ენდომეტრიოზის კომბინირებული თერაპია (მედიკამენტური და ქირურგიული), უპირატესად გამოიყენება საშუალო და მძიმე ხარისხის ენდომეტრიოზის მქონე უნაყოფო (ნორმალური ოვარიული რეზერვის მქონე პაციენტები) და/ან ტკივილთან ასოცირებული სიმპტომების დროს.

ენდომეტრიოზის მქონე ქალებში მთავარი პრობლემა რეციდივის მაღალი რისკია,

რეციდივის სიხშირე დამოკიდებულია ქალის ასაკზე. რაც უფრო ახალგაზრდაა ქალი, მით მაღალია დაავადების პროგრესირების სიხშირე, კერძოდ:

- 20–29 წლის ასაკში – 43.3%
- 30–39 წლის ასაკში – 22,5%
- 40–45 წლის ასაკში – 10.4 %

(abbot et.al, 2003 ;shakiba et.al. 2006)

Cochran-ის სისტემატიურმა მიმოხილვამ აჩვენა, რომ ლაპაროსკოპიული ოპერაცია ასოცირდებოდა ზოგადი ტკივილის შემცირებასთან, დიაგნოსტიკურ ლაპარასკოპიასთან შედარებით 6 თვის მანძილზე - (ფარდობითი შანსი (OR) 6.58, 95% CI 3.31 to 13.10, 3 (საშუალო ხარისხის მტკიცებულება) ერთი წლის მანძილზე (OR 10.00, 95% CI 3.21 to 31.17, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება). ლაპაროსკოპიული ოპერაცია დიაგნოსტიკურ ლაპარასკოპიასთან შედარებით ასევე ასოცირდებოდა ცოცხლი ნაყოფით მშობიარობის (OR 1.94, 95% CI 1.20 to 3.16, (საშუალო ხარისხის მტკიცებულება).

ლაპაროსკოპიული აბლაციის დიაგნოსტიკურ ლაპარასკოპიას+მედიკამენტოზური თერაპიასთან შედარებისას 12 თვის განმავლობაში მეტ ქალს აბლაციის ჯგუფში არ აღენიშნებოდა ტკივილი (OR 5.63, 95% CI 1.18 to 26.85, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება).

III კვლევის ობიექტი და მეთოდები

3.1. კვლევის დიზაინი - რეტროსპექტული და პროსპექტული კო-ჰორტული კვლევა

3.2. კვლევის ობიექტი

კვლევა ჩატარდა ზურაბ საბახტარაშვილის რეპროდუციული კლინიკის ბაზაზე. კვლევაში სულ მონაწილეობდა 651 უნაყოფო ქალი ენდომეტრიოზის ან უცნობი გენეზის უნაყოფობის წინასწარი დიაგნოზით. კვლევაში მონაწილე ყველა პაციენტისგან წინასწარ მიღებული იყო ინფორმირებული თანხმობა. კვლევა დამტკიცდა ზურაბ საბახტარაშვილის რეპროდუციული კლინიკის ეთიკური კომიტეტების მიერ (იხ. თანდართული დოკუმენტის სახით).

კვლევაში მონაწილე პაციენტები გაიყო ორ ძირითად ჯგუფად. სადისერტაციო ნაშრომის I ჯგუფს შეადგენდა რეპროდუქციული ასაკის (21–დან 41 წლამდე, საშ/ასაკი -30.8 ± 5.8), ≥ 2 წ. უნაყოფო ქალი ($n=550$) ენდომეტრიოზის წინასწარი დიაგნოზით. ამ ჯგუფებში ჩატარდა კორელაციური ანალიზი ლაპაროსკოპიამდე და ლაპაროსკოპიის შემდეგ ენდომეტრიოზის დიაგნოზებს შორის თანხვედრის დადგენის მიზნით, დადგინდა ენდომეტრიოზის ლაპაროსკოპიული მკურნალობის ოპტიმალური მეთოდი, განისაზღვრა ბუნებრივ ციკლებში, ორსულობის სიხშირე ლაპაროსკოპიული მკურნალობიდან 6–12 თვის განმავლობაში.

მე 2 ჯგუფს შეადგენდა – ≥ 2 წ. უნაყოფობის მქონე ($n=101$) ასიმპტომური ქალი. ამ ჯგუფში განისაზღვრა ლაპაროსკოპიული ჩარევის შემდეგ ენდომეტრიოზის საბოლოო დიაგნოზის სიხშირე და შეფასდა სპონტანური ორსულობის სიხშირე ლაპაროსკოპიული მკურნალობიდან 6–12 თვის განმავლობაში.

კვლევის ფარგლებში, დამატებით გამოიყო პაციენტების მე-3 ჯგუფი ($n= 193$), ენდომეტრიოზის დიაგნოზით და მის გარეშე (იდიოპათიური უნაყოფობის მქონე პაციენტები), რომლებშიც გაიზომა ფალოპის მილების სიგრძეები და დადგინდა კორელაცია ენდომეტრიოზის მსუბუქ ფორმებსა და ფალოპის მილების სიგრძეებს შორის.

კვლევაში მონაწილე ყველა პაციენტი აკმაყოფილებდა ჩართვის და არჩართვის (გამორიცხვის კრიტერიუმებს).

კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმი: 21 დან 41 წლამდე (30.8 ± 5.8) ასაკის ქალები, პირველადი უნაყოფობის დიაგნოზით (კერძოდ ეჭვი გენიტალურ ენდომეტრიოზე; ასევე იდიოპათიურ უნაყოფობაზე), რომლებსაც ჰქონდათ ≥ 2 წლიანი უნაყოფობა, ნორმალური ოვარიული რეზერვი, რეგულარული მენსტრუაციული ციკლი, გამტარი კვერცხსავალი, რომელიც დადასტურებულია მეტროსალპინგოგრაფიით. მეუღლის სპერმის მაჩვენებლები დამაკმაყოფილებელი, რომლის განსაზღვრა ხდებოდა სპერმოგრამის მიხედვით (WHO 2010).

კვლევაში ჩართული ყველა მონაწილისგან მიღებულ იქნა წერილობითი ინფორმირებული თანხმობა. კვლევის ჩატარებაზე გაცემულ იქნა ნებართვა ზურაბ საბახტარაშვილის რეპროდუქციული კლინიკის ლოკალური ეთიკური კომიტეტის მიერ

კვლევაში არ ჩართვის (გამორიცხვის) კრიტერიუმები:

➤ ქალები, რომელთაც ანამნეზში ჰქონდათ უნაყოფობის გამომწვევი ცნობილი თანმხლები დაავადებები:

- პოლიციტური საკვერცხეების სინდრომი
- ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომი
- ჰიპერ/ჰიპოთირეოიდიზმი
- აუტოიმუნური თირეოიდიტი
- ჰიპერანდროგენემია
- ლუთეიმური ფუნქციის უკმარისობა
- მეტაბოლური დარღვევები (შაქრიანი დიაბეტი, დისლიპიდემიები)
- ინფექციები (*Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma/Ureaplasma*).
- მცირე მენჯის დრუს სტრუქტურული პათოლოგიები – ლეიომიომა, ადენომიოზი

(ფოკალური; დიფუზური) და სხვ.

- გაუმტარი კვერცხსავალი მილი/ები

➤ ქალის ან მისი პარტნიორის გენეტიკური პათოლოგიები

➤ ქალები, ანამნეზში საკვერცხეებზე ქირურგიული ჩარევით

➤ ქალები ანამნეზში სასკვერცხეების ნაადრევი განლევის სინდრომით

➤ ქალები, რომელთა უნაყოფობა, განპირობებული იყო მამაკაცის ფაქტორით

➤ ქალები, საშუალო (III ხ.) და მძიმე ხარისხის (IV ხ) ენდომეტრიოზით

➤ ქალები, რომლებსაც ბოლო 1 წლის განმავლობაში ჩატარებული ჰქონდათ

ენდომეტრიოზის მედიკამენტური და/ან ქირურგიული მკურნალობა

➤ ქალები, რომლებსაც ჩატარებული ჰქონდათ სხვა ქირურგიული ჩარევა მცირე მენჯის დრუსზე (აპენდექტომია)

➤ ქალები, რომლებსაც ლაპაროსკოპიის შემდეგ ჩატარებული ჰქონდათ შვილსობის ფუნქციის ხელშეწყობი ღონისძიებები (საკვერცხეების მედიკამენტური სტიმულაცია, საშვილოსნოსშიდა ინსემინაცია, ინ ვიტრო განაყოფიერება და სხვ.)

კვლევაში გამოყენებულია: ენდომეტრიოზისთვის დამახასიათებელი სიმპტომების კლინიკო–ლაბორატორიული, ინსტრუმენტული (ულტრასონოგრაფიული, რენტგენოლოგიური) კვლევის მეთოდები.

პირველ ეტაპზე განხორციელდა, კვლევაში ჩართული ყველა პაციენტის ინდივიდუალური და ოჯახური ანამნეზის შეგროვება, ენდომეტრიოზისთვის დამახასიათებელი კლინიკური სიმპტომების (მტკივნეული მენსტრუაცია არარეგულარული სისხლდენა საშოდან „სფოთინგი“ მტკივნეული სქეს. კავშირი და სხვა) აღრიცხვა, გინეკოლოგიური გასინჯვა, სარკეებში საშვილოსნოს ყელის შეფასება.

2/3D ულტრაბგერითი კვლევა, მენსტრუაციული ციკლის მე-7,8,9 დღეს კვლევაში მონაწილე ყველა პაციენტს (n=651) ჩაუტარდა ტრანსვაგინალური ულტრაბგერითი კვლევა VOLUSON S6 ფირმის აპარატზე (Produced by General Electric's USA). შეფასდა ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობა (2-10 მმ ზომის ფოლიკული) საკვერცხეებში, განისაზღვრა მათი მოცულობები, გამოირიცხა საშვილოსნოს და საკვერცხეების სტრუქტურული პათოლოგიები.

მეტროსალპინგოგრაფია, საშვილოსნოს მილების გამტარიანობის შეფასების მიზნით, ჩატარებული აქვს კვლევაში მონაწილე ყველა პაციენტს, ლაპაროსკოპიამდე. აღნიშნული კვლევა ტარდებოდა, მენსტრუალური ციკლის პირველ ნახევარში (მე-8-15 დღეები), დაცული სქესობრივი ცხოვრების ფონზე. წინასწარ რეკომენდირებული ანალიზების (ქლამიდიური ინფექცია, საშოს ნაცხის ბაქტერიოსკოპია) დამაკმაყოფილებელი შედეგების ფონზე, ამბულატორულ პირობებში, HSG 5-ფრანგული კათეტერით, საშვილოსნოს ღრუში შეყვანილი რენტგენოკონტრასტული ნივთიერების კვერცხსავალ მილებში გადასვლის და დაცლის პროცესი აღიბეჭდილია რენტგენო სურათებზე.

ანტიმიულერული ჰორმონის (ამჰ) განსაზღვრა სისხლში ხდებოდა მენსტრუაციის ნებისმიერ დღეს. კვლევა ტარდებოდა იმუნოფერმენტული მეთოდით (ELISA), (Beckman Coulter, USA). ამჰ-ის მიღებული მაჩვენებლების ინტერპრეტაციები, დამყარებულია თანამედროვე ლიტერატურულ და გამოყენებული მეთოდოლოგიის მიერ მოწოდებულ მონაცემებზე, რომლის მიხედვით, შვილოსნობის უნარი შეიძლება იყოს;

- ამჰ >3,5 ნგ/მლ – ოპტიმალური
- 3.5– 1.0 ნგ/მლ – დამაკმაყოფილებელი
- 0.7–0.3 ნგ/მლ – დაბალი
- <0.3 ნგ/მლ – ძალიან დაბალი

კვლევაში ჩართულ ყველა პაციენტს ლაპაროსკოპია.

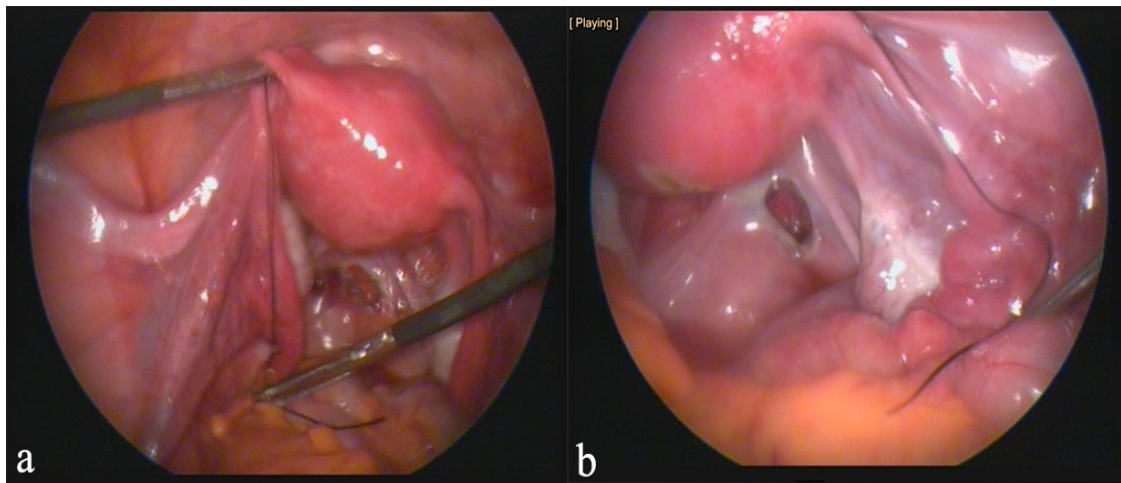
ლაპაროსკოპიისთვის პაციენტების მომზადება ხდებოდა მენსტრუალური ციკლის დასრულების შემდეგ, 7-10 დღის განმავლობაში. ყველა პაციენტს უტარდებოდა წინასაოპერაციო კვლევები (სისხლის საერთო ანალიზი, კოაგულოგრამა, სქესობრივი გზით გადამდები ინფექციები (სიფილისი, გონორეა, აივ ინფექცია, ჰეპატიტები), გლუკოზა სისხლში, შარდის საერთო ანალიზი, ელექტოკარდიოგრამა, ქლამიდიის ანალიზი, საშოს ნაცხი ფლორაზე, გინეკოლოგიური ექოსკოპია) ასევე, თერაპევტიკა და ანესთეზიოლოგიის კონსულტაცია. პაციენტის პრეოპერაციული მზაობის შემდეგ ტარდებოდა ლაპაროსკოპია.

ლაპაროსკოპიის ტექნიკური აღწერილობა:

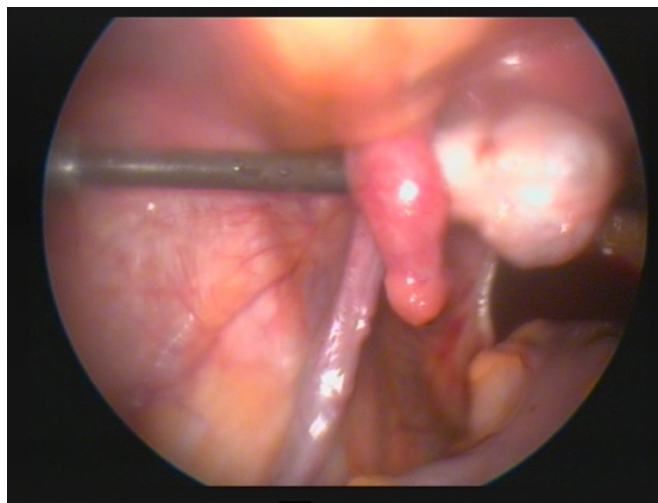
ასეპტიკურ პირობებში, ენდოტრაქეალური ნარკოზის ქვეშ, ჭიპის განაკვეთიდან, ვერეშის ნემსით მყარდებოდა პრენეგმოპერიტონეუმი, 13 mm/Hg, მუცლის ღრუში იდგმება 3 ტროაკარი, აქედან ერთი - ჭიპში და 2 ბოქვენზედა არეში. მუცლის

ღრუში შეყვანილი ლაპაროსკოპის საშუალებით ხდებოდა მუცლის ღრუს და მცირე მენჯის ღრუს რევიზია. ენდომეტრიული კერების აღმოჩენის შემთხვევაში ხდებოდა მათი ამოკვეთა, და მასალების გაგზავნა ჰისტომორფოლოგიურ კვლევაზე. ასევე, ქრომოპერტუბაციით ფასდებოდა ორივე ფალოპის მილის გამტარიანობა.

ლაპაროსკოპიის დროს, ენდომეტრიოზის ხარისხის ისაზღვრებოდა ამერიკის რეპროდუქტოლოგთა და ემბრიოლოგთა ასოციაციის(ASRM;2012) მიერ მოწოდებული და კლინიკურ პრაქტიკაში ყველაზე ხშირად გამოყენებული კლასიფიკაციის მიხედვით. იხ. ცხრილი.



სურ.12.1 მარცხენა და მარჯვენა ფალოპის მილის სიგრძის გაზომვა. (a) ამპულარული ნაწილი. b) ფიმბრიების ბოლო.



სურ.12.. 2 ფიმბრია

კლინიკური მასალის შეგროვება ჩატარდა ჩვენს მიერ შემუშავებული კითხვარის მიხედვით:

		ასაკი	21–41
1.		ეროვნება	ქართველი
2.		სხეულის მასის ინდექსი	
1.		მწველობა	დიახ/არა
2.		ალკოჰოლის მოხმარებელი	დიახ/არა
3.		უნაყოფობა (პირველადი; მეორადი)	
4.		ექტოპიური ორსულობა	დიახ/არა
5.		უნაყოფობის ხანგრძლივობა	
6.		ორსულობა ანამნეზში	დიახ/არა
7.		მცირე მენჯის დრუს ინფექციურ–ანთებითი დაავადებები	დიახ/არა
8.		ანამნეზში ჩატარებული საკვერცხეების სტიმულაციები ანამნეზში	დიახ/არა
9.		ანამნეზში ქირურგიული ჩარევა მცირე მენჯის დრუსზე	დიახ/არა
10.		მენსტრუაციული ციკლის შეფასება	
11.		ტკივილი მენსტრუაციის დროს	დიახ/არა
12.		ტკივილი შარდვის დროს	დიახ/არა
13.		ტკივილი დეფეკაციის დროს	დიახ/არა
14.		ტკივილის ხარისხი	
15.	მეტროსალპინოგრაფია	მილების გამტარიანობის შეფასება	გამტარი/გაუ,ტარი
16.	2/3D ექოსკოპია	საშვილოსნოს ზომები/მოცულობა , სტრუქტურული პათოლოგიების გამორიცხვა	
17.	ბიოქომიური ანალიზი– ELISA მეთოდი	საკვერცხეების მოცულობების და ფოლიკულური მარაგის შეფასება.	
18.		საკვერცხეების სტრუქტურული პათოლოგიების გამორიცხვა	

23.		ანტიმიულერის ჰორმონის (AMH) განსაზღვრა სისხლში ლაპაროსკოპიამდე	ოპტიმალური დამაკმაყოფილებელი დაბალი ძალზედ დაბალი
24		<ul style="list-style-type: none"> • ფოლოკულომასტიმულირებელი ჰორმონი (FSH) • მალუთეინიზირებელი ჰორმონი- LH • ესტრადიოლი -E2 • პროგესტერონი PROG 	
25	ფალოპის მილების სიგრძის გაზომვა ლაპაროსკოპიის დროს	მარჯვენა ფალოპის მილის სიგრძე	სიგრძე <8სმ სიგრძე 8- 10სმ სიგრძე >12 სმ
26		მარცხენა ფალოპის მილის სიგრძე	სიგრძე <8სმ სიგრძე 8- 10სმ სიგრძე >12 სმ
27	ლაპაროსკოპიული ჩარევის მეთოდები	ბიპოლარული ელექტროკოაგულაცია (აბლაცია)	
28		მოკვეთა (ექსციზიო)	
29	ჰისტომორფოლოგიური კვლევა	ენდომეტრიოზის საბოლოო დიაგნოზი	დადასტურდა არ დადასტურდა
30	კლინიკური ორსულობის სიხშირის შეფასება	ლაპაროსკოპიული ჩარევიდან 6– 12 თვის განმავლობაში	
31	ცოცხალმშობიარობის სიხშირის შეფასება		
32	შეწყვეტილი ორსულობების სიხშირე		

სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა პროგრამების პაკეტის SPSS 23-ის გამოყენებით, (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). კატეგორიულ ცვლადებს შორის კავშირი დადგინდა ჩატარდა Spearman-ის კორელაციური ანალიზით, ხოლო რაოდენობრივისათვის - პირსონის კორელაციური ანალიზის გამოყენებით

P მნიშვნელობა < 0.05 ჩაითვალა სტატისტიკურად სარწმუნოდ. უწყვეტი ცვლადები წარმოდგენილი იყო როგორც საშუალო± SD, ხოლო კატეგორიული ცვლადები, სიხშირეებითა და პროცენტებით. რაოდენობრივი მონაცემები ჯგუფებს შორის შედარდა სტუდენტის t კრიტერიუმის საშუალებით დამოუკიდებელი ამონარჩევისათვის, კატეგორიული ცვლადების გამოყენებოდა Fisher's Exact ტესტი და Pearson's Chi-squared ტესტი.

IV კვლევის ეთიკის საკითხები:

კვლევაში ჩართული პაციენტები სრულად იყვნენ ინფორმირებულები მათი მონაცემების გამოყენების შესახებ. მონაცემების კვლევაში გამოყენებაზე დაცულია მონაცემთა კონფიდენციალურობა და გამოყენებულია მხოლოდ კვლევის ფარგლებში. კვლევაში ჩართული კლინიკის დამოუკიდებელი ადგილობრივი ეთიკური კომისიის წევრების მიერ თანხმობა დასტურდება ხელმოწერებით.

V კვლევის შედეგები

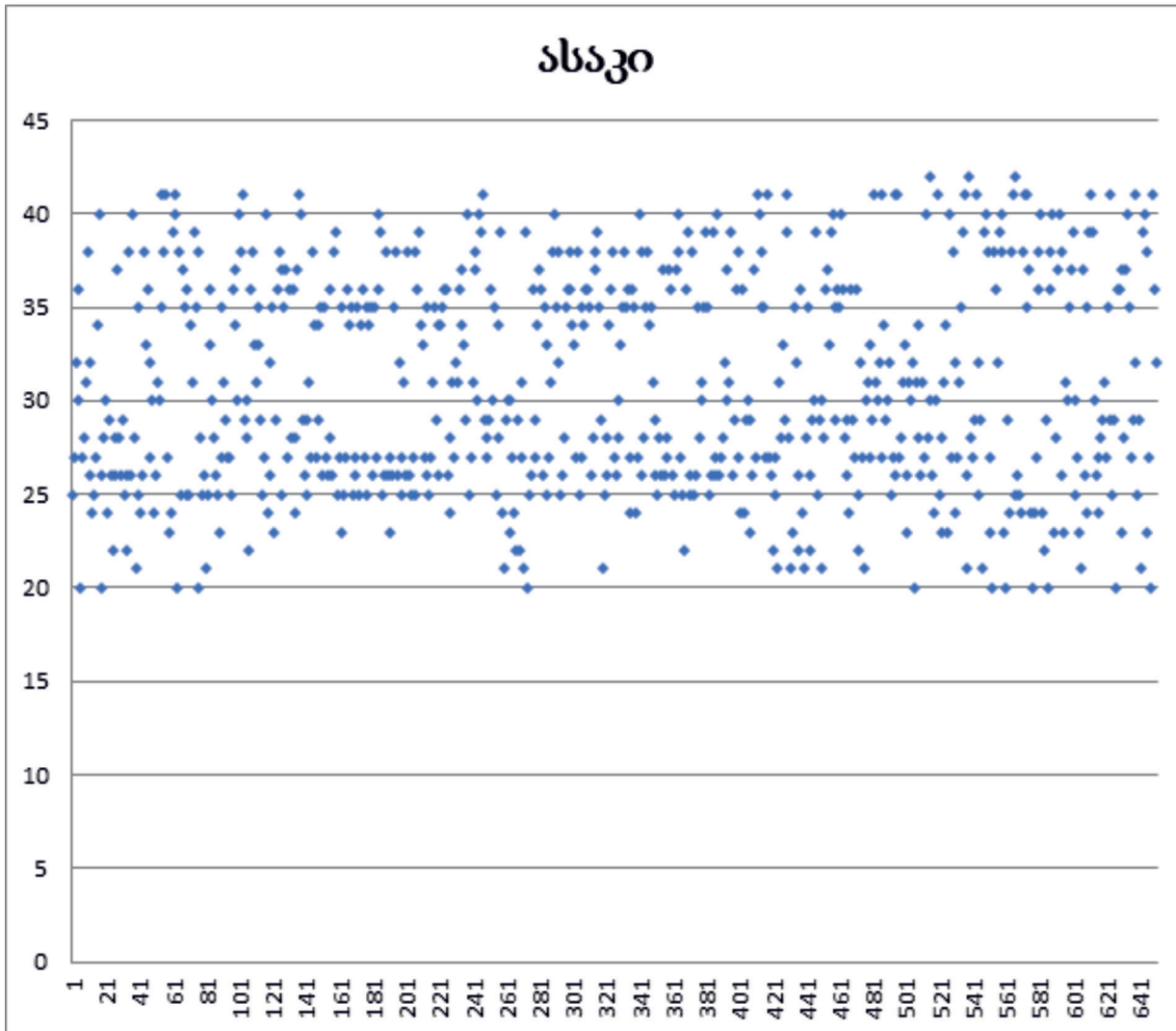
ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით, რეპროდუქციული ასაკის, ჯანმრთელი ქალის ორსულობის მიღების ალბათობა ერთ მენსტრუაციულ ციკლში -15-20%-ია, ენდომეტრიოზის მქონე, არანამკურნალები ქალის შემთხვევაში კი 2-10%. აღნიშნული, ნათლად ასახავს ენდომეტრიოზის უარყოფით გავლენას ქალის შვილოსნობის ფუნქციაზე. ენდომეტრიოზსა და ქალის უნაყოფობას შორის კავშირის შესახებ, დღემდე მრავალი სამეცნიერო კვლევა არსებობს. კვლევების უმრავლესობა საშუალო (III b) და მძიმე (IVb) ხარისხის ენდომეტრიოზსა და უნაყოფობას შორის კავშირს ეხება, და დასტურდება ენდომეტრიოზის მძიმე ფორმების მყარი კავშირი ქალისმიერ უნაყოფობასთან. მაშინ როდესაც მსუბუქი (Ib) და მინიმალური (IIb) ენდომეტრიოზი, იწვევს თუ არა უნაყოფობას, დღემდე მეცნიერთა განსჯის საგანია, უფრო მეტიც, ამ საკითხთან დაკავშირებული კვლევების დასკვნები ურთიერთსაწინააღმდეგოა. ჩვენი კვლევის ამოცანა სწორედ ეს არის, მსუბუქი და მინიმალური ენდომეტრიოზის გავლენის დადგენა ქალის შვილოსნობის ფუნქციაზე.

კვლევაში ჩავრთეთ მკაცრი კრიტერიუმებით შერჩეული რეპროდუქციული ასაკის (21- დან 41 წლამდე) 651 პაციენტი, >2 წლიანი უნაყოფობით (უნაყოფობის საშ.ასაკი-5.6 წ. მაქს. 9 წ.), იხ. წერტილოვანი გაბნევის დიაგრამა 1

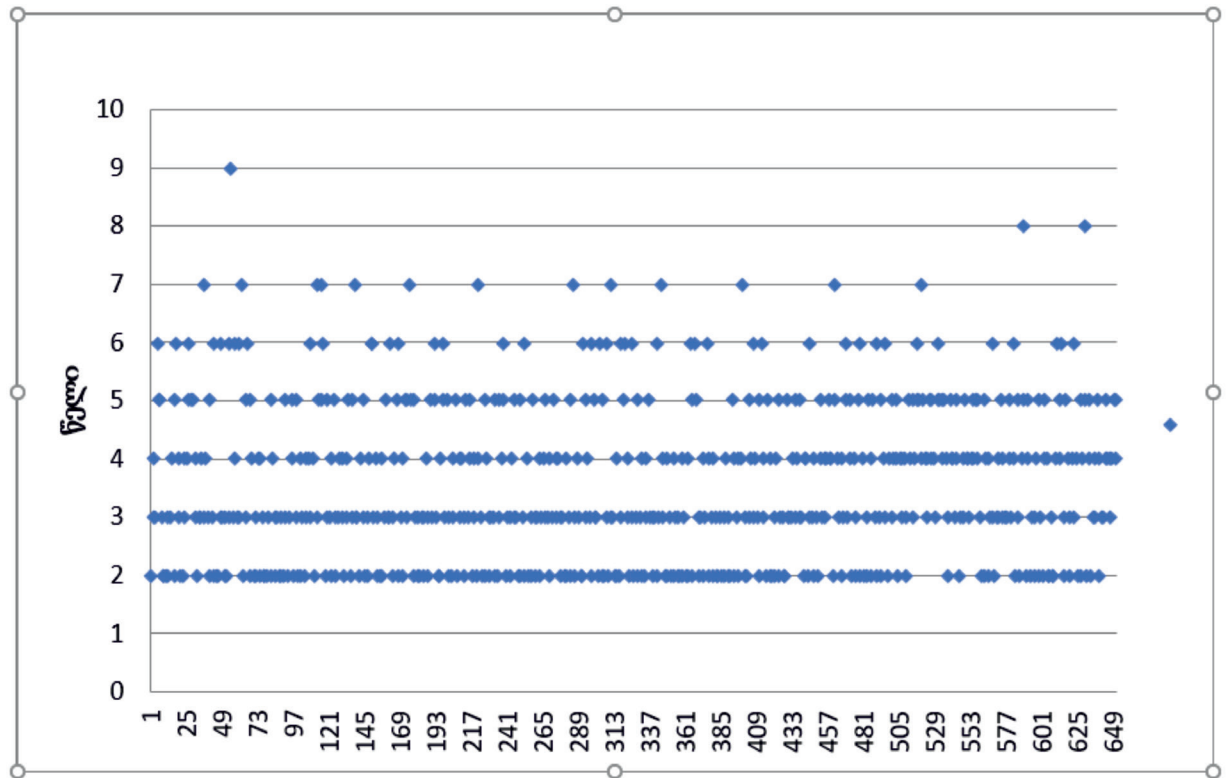
კვლევაში მონაწილე პაციენტთა საშუალო ასაკი შეადგენა---30.8±5.8წ. იხ.წერტილოვანი გაბნევის დიაგრამაზე 1

კვლევაში ჩართულ უნაყოფო პაციენტებს არ აღენიშნებოდათ უნაყოფობის სხვა ცნობილი ეტიოლოგიური ფაქტორი, რითაც გამოვრიცხეთ სხვადასხვა ფაქტორების გავლენა ქალის ნაყოფიერებაზე.

დიაგრამა 1. პაციენტთა განაწილება ასაკის მიხედვით

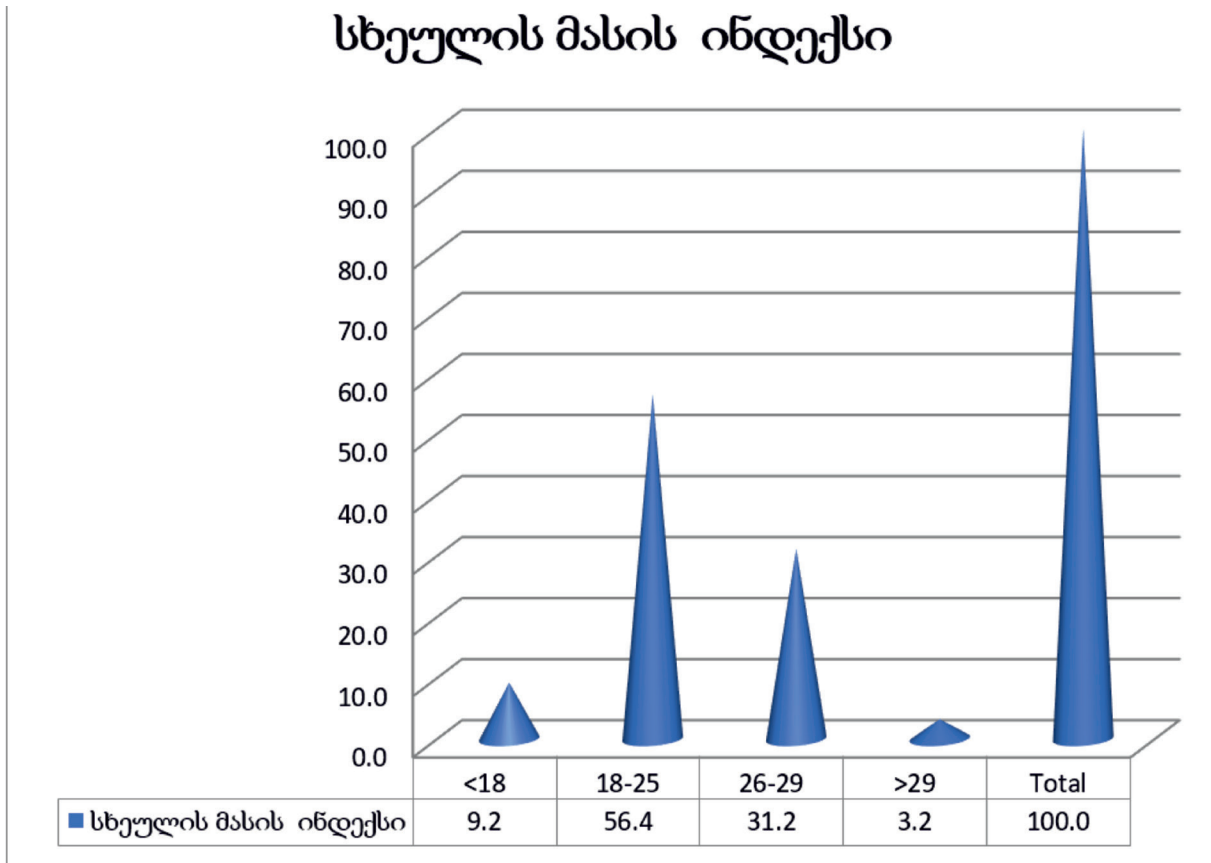


დიაგრამა 1.1.1. პაციენტთა განაწილება უნაყოფობის ხანგრძლივობის მიხედვით



კვლევაში მონაწილე პაციენტების წონა განისაზღვრა საერთაშორისო, სხეულის მასის ინდექსის გამოთვლის ფორმულის (სმი 18.5–29,5კგ/სმ) გამოყენებით, რომლის მიხედვით, პაციენტთა 56.4%-ის სხეულის მასის ინდექსი იყო 18–25 კგ/სმ–ს, 31, 2 % –ის 26– 29კგ/სმ–ს; 9, 2%-ის <18.5 კგ/სმ; 3. 2 %-ის >29.5 კგ.სმ იხ. დიაგრამა 3.3.3 დადგინდა უარყოფითი კორელაცია სხეულის მასის ინდექსსა (>29.5კგ/სმ) და მინიმალურ/მსუბუქ ენდომეტრიოზს შორის.

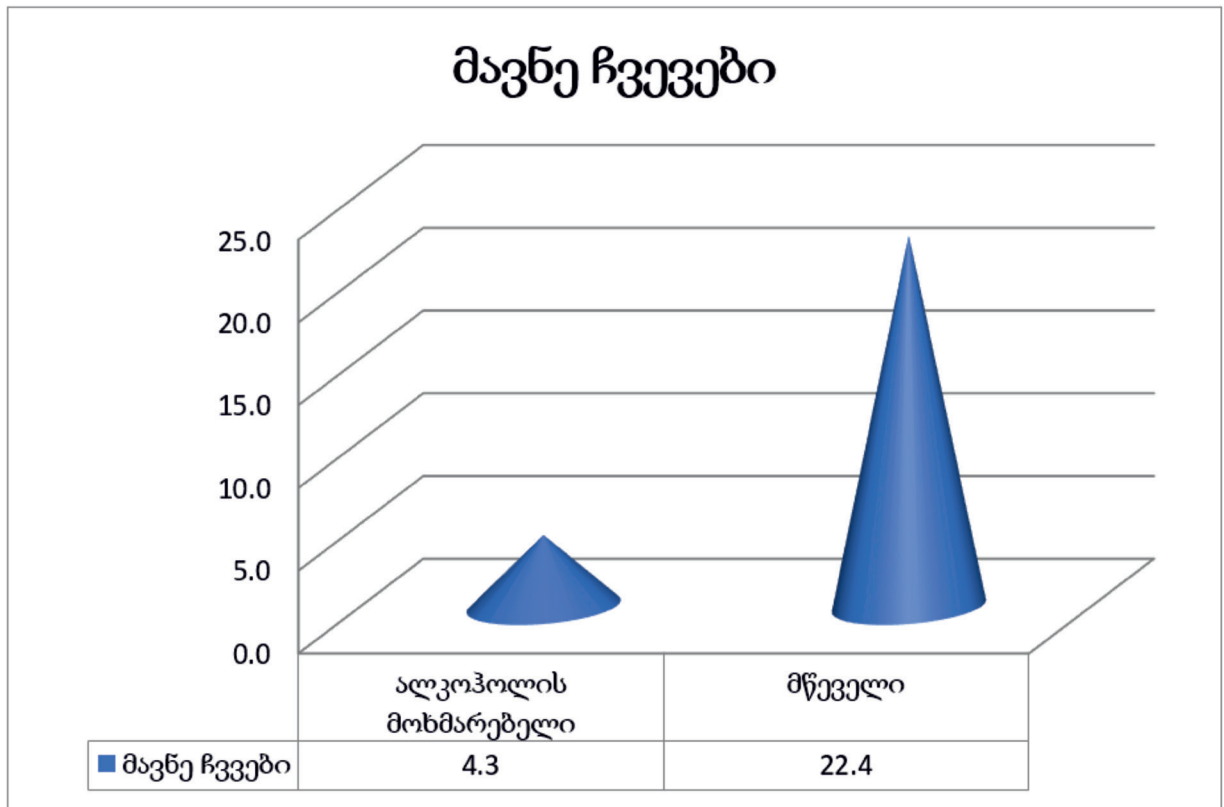
დიაგრამა 1.1.2 . პაციენტთა განაწილება სხეულის მასის მიხედვით



მავნე ჩვევებს შორის, პაციენტებში, შეფასდა მწვევლობა, ალკოჰოლის მოხმარება. აღმოჩნდა, რომ კვლევაში მონაწილე პაციენტების 22,4% იყო მწვეელი, ხოლო 4.3% ალკოჰოლის მომხმარებელი. იხ. დიაგრამა 3.3.4.

განისაზღვრა კორელაციური კავშირი აღნიშნულ ფაქტორებსა და მინიმალური/მსუბუქ ენდომეტრიოზს შორის. დადგინდა უარყოფითი კორელაცია მწვევლობას, ალკოჰოლის მოხმარებასა და ენდომეტრიოზს შორის.

დიაგრამა 1.1.3 მავნე ჩვევების შეფასება პაციენტებში

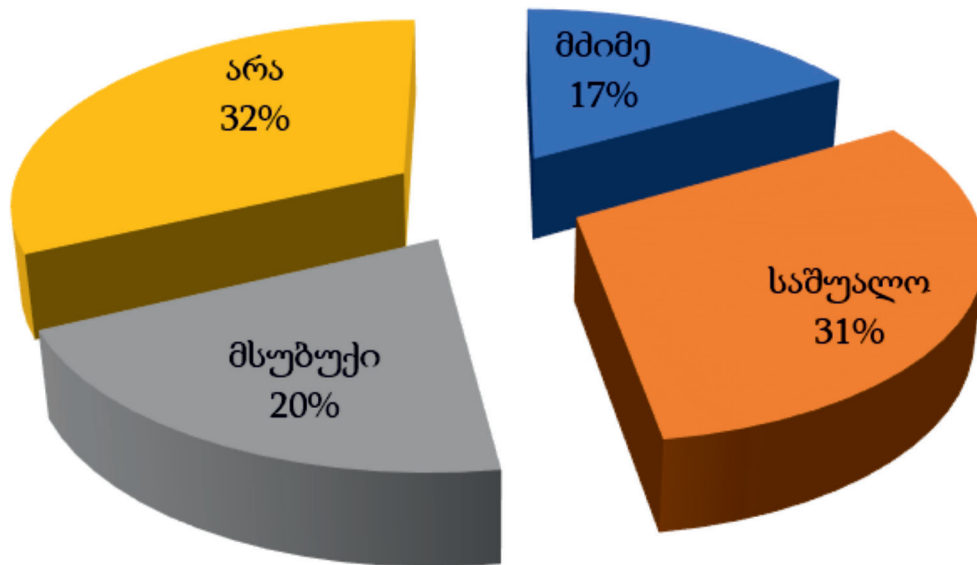


კვლევაში მონაწილე პაციენტებში ჩატარდა ენდომეტრიოზის დამახასიათებელი როგორც მენსტრუაციული, ასევე სხვა სახის ტკივილის ხარისხის დადგენა და შეფასდა 10 ქულიანი შკალის მიხედვით (visual analog scale (VAS); numerical rating scale (NRS), შედეგების საფუძველზე პაციენტთა გადანაწილება მოხდა შემდეგნაირად; 32% –ასიმპტომური; 20% – მსუბუქი ტკივილი; 31%–საშუალო ტკივილი, 17 % – მძიმე ტკივილი. იხ. დიაგრამა 3.3.5

განისაზღვრა კორელაციური კავშირი ტკივილის ხარისხსა და ენდომეტრიოზის მინიმალურ/მსუბუქ ფორმებს შორის და დადგინდა რომ ტკივილის ხარისხი არ წარმოადგენს ენდომეტრიოზის ხარისხის პრედიქტორს.

დიაგრამა 1.4 პაციენტთა გადანაწილება ტკივილის ხარისხის მიხედვით

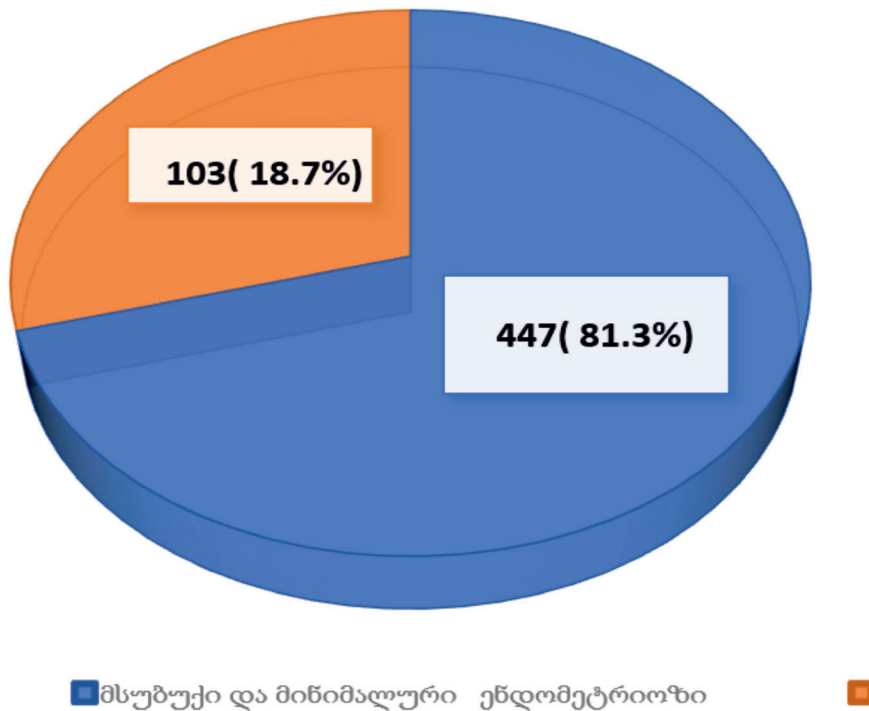
ტკივილის ხარისხი



კვლევაში მონაწილე I ჯგუფის ($n = 550$) პაციენტებში, რომლებსაც ჰქონდათ ენდომეტრიოზის წინასწარი დიაგნოზი, ლაპაროსკოპიული ჩარევისა და ჰისტომორფოლოგიური კვლევის მიხედვით, მინიმალური და მსუბუქი ხარისხის გენიტალური ენდომეტრიოზის დიაგნოზი დადასტურდა 447 (81.3%) შემთხვევაში, დანარჩენ 103 (18,7%) პაციენტში, ენდომეტრიოზი არ აღმოჩნდა. იხ. დიაგრამა 1.1.5

ენდომეტრიოზის დიაგნოზებს ($N = 447$) შორის 252 (56,37%) მინიმალური და 195 (43,63) მსუბუქი ხარისხის ენდომეტრიოზი.

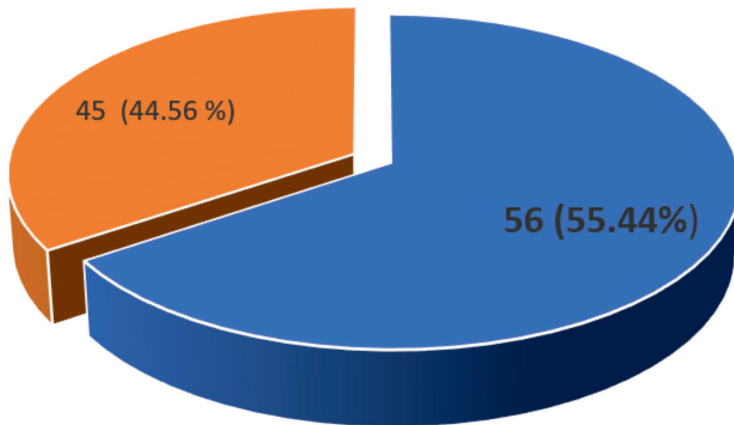
დიაგრამა 1.5 პაციენტთა მინიმალური და მსუბუქი ხარისხის ენდომეტრიოზის მიხედვით



კვლევის მე 2 ჯგუფს წარმოადგენენ, პაციენტები (N=101), იდიოპათიური უნაყოფობის დიაგნოზით, ენდომეტრიოზის დამახასიათებელი სიმპტომების

გარეშე. ლაპაროსკოპიული ჩარევისა და მასალის ჰიტომორფოლოგიური კვლევით, 56 (55.44 %) შემთხვევაში დადასტურდა მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის დიაგნოზი (იხ. დიაგრამა 1.6), მათ შორის მინიმალური ხარისხის ენდომეტრიოზი იყო 31 (55.35%) , ხოლო მსუბუქი ხარისხის ენდომეტრიოზი – 25 (44.64%) შემთხვევაში.

დიაგრამა.1.6 კვლევის მე 2 ჯგუფის პაციენტებში (N=101), ენდომეტრიოზის გამოვლენის სიხშირე;



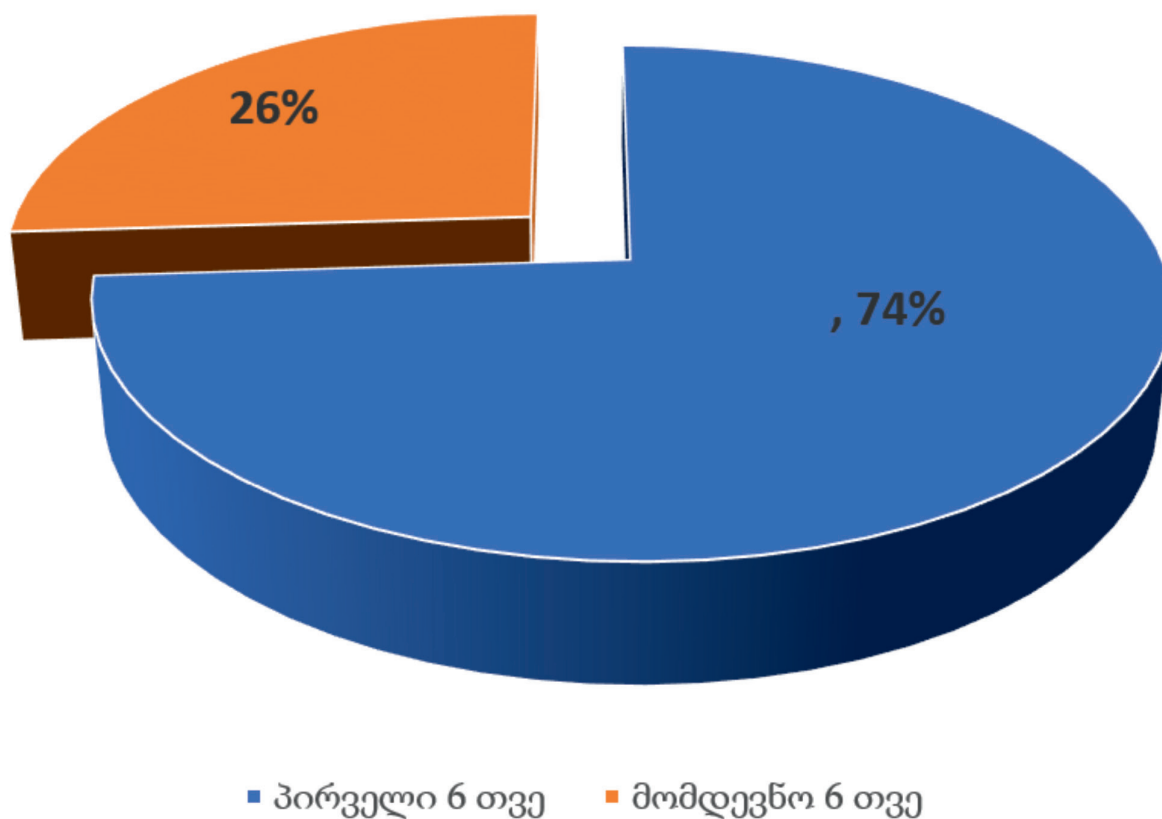
■ ჰისტომორფოლოგიურად დადასტურდა ■ ჰისტომორფოლოგიურად არ დადასტურდა

ამრიგად, კვლევაში მონაწილე 651 პაციენტიდან, ლაპაროსკოპიული ჩარევის და ჰისტომორფოლოგიური კვლევით, 503 პაციენტს დაუდგინდა მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის დიაგნოზი, რომელიც წარმოადგენს კვლევის სამიზნე ჯგუფს.

სამიზნე ჯგუფში, განისაზღვრა ორსულობის სიხშირე, ბუნებრივ ციკლებში, დამატებითი თერაპიის გარეშე. აღმოჩნდა, რომ, ლაპაროსკოპიული ჩარევიდან 6–12 თვის განმავლობაში, 503 პაციენტიდან 236 შემთხვევაში დადგა ბუნებრივი ორსულობა, რაც 46.9 %-ს შეადგენს, მიღებულ ორსულობებს შორის 124 (52,4%) ორსულობა იყო მინიმალური, ხოლო 112 (47,6 %) მსუბუქი ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში. კვლევის შედეგების მიხედვით, ორსულობის დადგომის სიხშირის თვალსაზრისით, მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის ჯგუფებს შორის სტატისტიკური განსხვავება არ ვლინდება ($P = 0.58$)

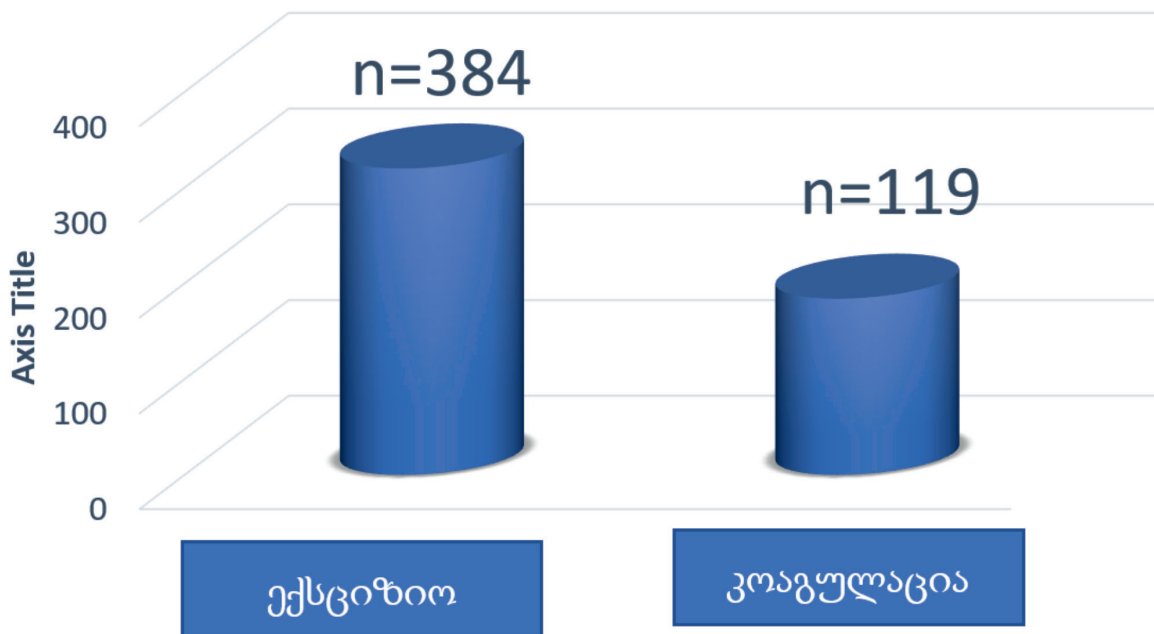
კვლევის შედეგების მიხედვით აქვე გამოვლინდა, მიღებული ორსულობების მაღალი სიხშირე (74%), ლაპაროსკოპიული ჩარევიდან პირველი 6 თვის განმავლობაში. (იხ. დიაგრამა 1.8)

დიაგრამა; 1.7 მიღებული ორსულობების სიხშირე ლაპაროსკოპიიდან 12 თვის განმავლობაში



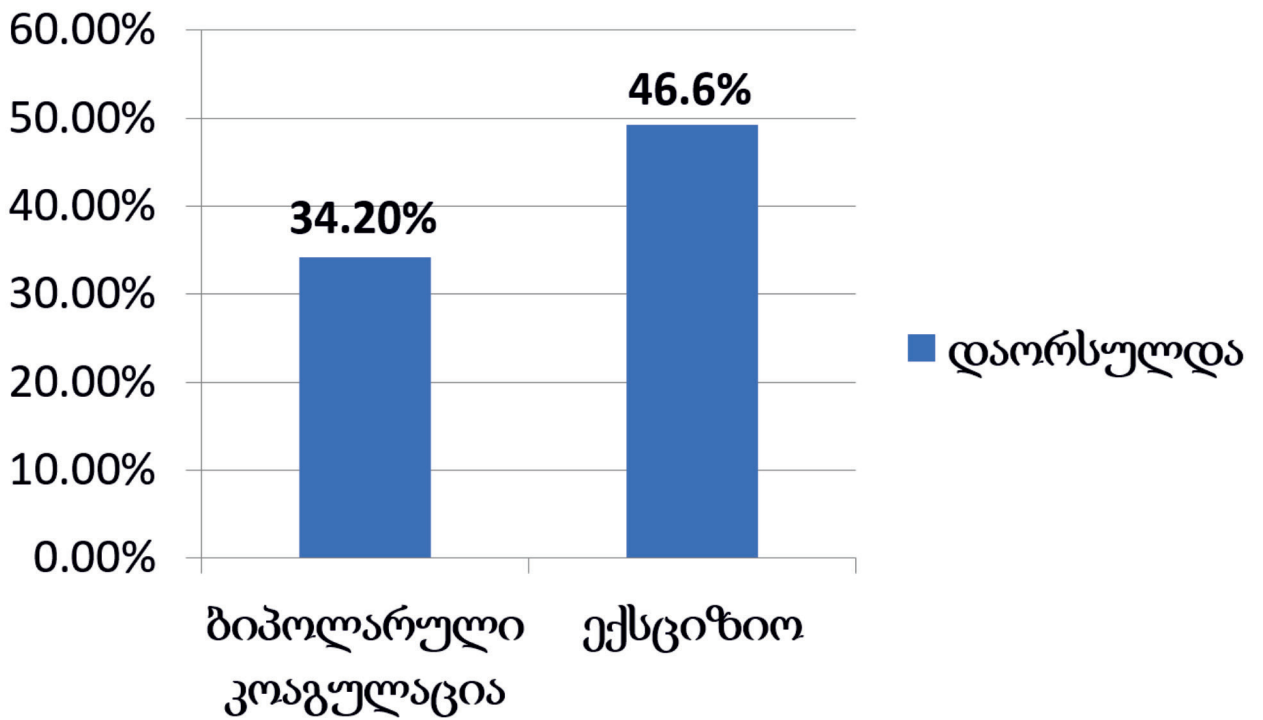
ენდომეტრიოზული კერების ლაპაროსკოპიული მკურნალობის მეთოდებს შორის გამოყენებულია, ბიპოლარული ელექტროკოაგულაციის მეთოდი 119 პაციენტში, ხოლო დანარჩენ 384 პაციენტში, ექსციზიოს (ამოკვეთა) მეთოდი.

დიაგრამა: 1.8 ლაპაროსკოპიული ჩარევის მეთოდების (ექსციზიო; ბიპოლარული ელექტროკოაგულაცია) განაწილება კვლევის პაციენტებში



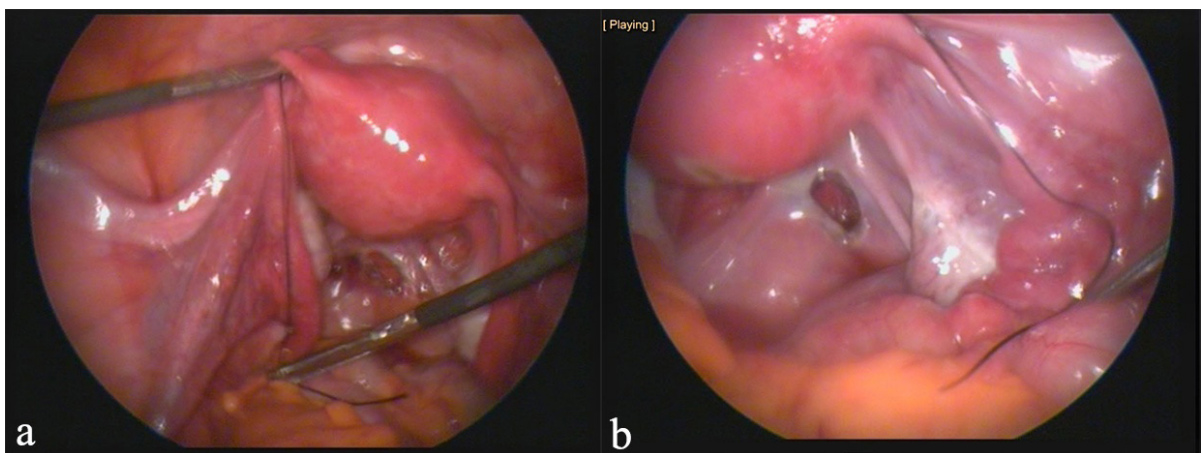
კვლევის ფარგლებში, შეფასდა ლაპაროსკოპიული ჩარევის მეთოდების (ბიპოლარული ელექტრო კოაგულაცია; ექსციზიო) ეფექტურობა, ბუნებრივ ციკლებში, ორსულობის მიღების სიხშირის თვალსაზრისით, გამოვლინდა ექსციზიოს უპირატეობა, ბიპოლარულ ელექტროკოაგულაციასთან შედარებით, კერძოდ, ლაპაროსკოპიიდან 6–12 თვის განმავლობაში, ბიპოლარული კოაგულაციის ჯგუფში, ორსუსლობის სიხშირემ შეადგინა 34,0%, ხოლო ექსციზიოს ჯგუფში –46.6%. ჯგუფებს შორის განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნოა (P <0.001)

დიაგრამა: 1.9 ორსულობის სიხშირე, ლაპაროსკოპიული ჩარევის მეთოდების ჯგუფებში



ასევე, ჩვენი კვლევის ფარგლებში, ლაპაროსკოპიის დროს, დამატებით გამოიყო პაციენტების მესამე ჯგუფი (n=193), ენდომეტრიოზის დიაგნოზით და მის გარეშე და შეფასდა კვერცხსავალი მილების სიგრძე, ლაპაროსკოპიის დროს.

სურ. 14. მარცხენა და მარჯვენა ფალოპის მილის სიგრძის გაზომვა. (a) ამპულარული ნაწილი. b) ფიმბრიების ბოლო.



ცხრილი 1.

ფაქტორები		ენდომეტრიოზის გარეშე n (%)	ენდომეტრიოზით n (%)	ჯამი (%)	P
		N = 57	N = 136	N = 193	
მარჯვენა ფალოპის მილის სიგრძე (cm)					
	<8	5 (8.8)	87 (64.0)	92 (47.7)	<0.001
	8-12	21 (36.8)	46 (33.8)	67 (34.7)	0.183
	>12	31 (54.4)	3 (2.2)	34 (17.6)	<0.001
მრცხენა ფალოპის მილის სიგრძე (cm)					
	<8	7 (12.3)	70 (51.5)	77 (39.9)	<0.001
	8-12	16 (28.1)	57 (41.9)	73 (37.8)	0.540
	>12	34 (59.6)	9 (6.6)	43 (22.3)	<0.001
სულ		57 (29.1)	136 (70.9)	193 (100.0)	<0.001
p < 0.05 არის სტატისტიკურად სარწმუნო					

ფალოპის მილების სიგრძის განაწილება მინიმალური/მსუბუქი ენდომეტრიოზის (n= 136) და მის გარეშე უნაყოფო (n=57)

კვლევის შედეგების მიხედვით, <8 სმ ზომის, ფალოპის მილების სიხშირე მნიშვნელოვნად მაღალი იყო ენდომეტრიოზის მქონე ქალებში, ენდომეტრიოზის გარეშე უნაყოფო პაციენტებთან შედარებით (P<0.001)

ხოლო, >12 სმ ზომის ფალოპის მილების სიხშირე მნიშვნელოვნად მაღალი იყო ენდომეტრიოზის გარეშე პაციენტების ჯგუფში, ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებთან შედარებით (P<0.001)

ცხრილი 2. ორსულობის სიხშირეთა შეფასება პაციენტის ინიციალური მახასიათებლების მიხედვით

ლაპაროსკოპიული ჩარევიდან 6-12 თვე	არ დაორსულდა N= 267	დაორსულდა N=236	F	P
	N(%) or Mean±St.D	N(%) or Mean±St.D		
უნაყოფობა	323(78.40)	201(84.10)	3.14	0.0770
მწველობა	98(23.79)	48(20.08)	1.19	0.2756
ალკოჰოლის მოხმარებელი	21(5.10)	7(2.93)	1.73	0.1893
ანამნეზში ჩატარებული საკვერცხეების სტიმულაციები	160(38.83)	111(46.44)	3.61	0.0578
დამაკმაყოფილებელი ოვარიული რეზერვი	333(80.83)	177(74.06)	3.09	0.004
მტკივნეული მენსტრუაცია	268(65.05)	173(72.38)	3.74	0.0537
ტკივილი დეფეკაციის დროს	96(23.30)	65(27.20)	1.23	0.2675
ტკივილი შარდვის დროს	148(35.92)	89(37.24)	0.11	0.7370
ასაკი<=35	307(74.51)	166(69.46)	1.95	0.1633
36-39	28(6.80)	23(9.62)	1.67	0.1962
>=40	77(18.69)	50(20.92)	0.48	0.4894
ენდომეტრიოზის ბიოქიმიური მარკერი (CA-125)	101(24.51)	77(32.22)	4.54	0.0336
ლაპარ. ჩარევის მეთოდები ბიპ. კოაგულაცია	101(24.51)	77(32.22)	4.54	0.0336
ლაპარ.ჩარევის მეთოდები მოკვევთა/ექსციზიო	101(24.51)	77(32.22)	3.04	0.0033

3.2 მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის მახასიათებლები

ენდომეტრიოზი განისაზღვრება, როგორც ქრონიკული ანთებითი დაავადება, რომელიც ხასიათდება ენდომეტრიუმის მსგავსი ეპითელიუმის და /ან სტრომის განვითარებით ენდომეტრიუმის დამიომეტრიუმის გარეთ. (International working group of AAGL ESGE ESHRE and WES, et al., 2021). ენდომეტრიოზი ესტროგენდამოკიდებული და პროგესტერონ რეზისტენტული დაავადებაა, შესაბამისად მისი გავლენა ქალის რეპროდუქციულ ფუნქციაზე გარდაუვალია.

სტატისტიკური მონაცემების მიხედვით, ენდომეტრიოზი გვხვდება ზოგად პოპულაციაში ქალთა 2–10 % ში, ხოლო უნაყოფო ქალების საშუალოდ 50 %ში.,

პრობლემას აღრმავებს ენდომეტრიოზის დიაგნოსტიკის დაგვიანება/გადავადება, კერძოდ, დროის საშუალო ინტერვალი ენდომეტრიოზის დამახასიათებელი სიმპტომების გამოჩენიდან, დიაგნოზის დასამდღე ზოგ შემთხვევაში აღემატება 9 წელს. იმ ფაქტორის გათვალისწინებით, რომ ენდომეტრიოზი, პროგრესირებადი დაავადებაა, გვიანი დიაგნოსტიკა, უარყოფითად აისახება დაავადების გამოსავალზე.

ენდომეტრიოზის დიაგნოზი ეფუძნება პაციენტის კლინიკურ მონაცემებს, გამოსახულებით მეთოდებს (გინეკოლოგიური ექოსკოპია), დიაგნოსტიკურ ლაპაროსკოპიას, ენდომეტრიოზული კერების ჰისტომორფოლოგიას”(ენდომეტრიოზის დიაგნოსტიკის „ოქროს სტანდარტი“)

ენდომეტრიოზის დამახასიათებელ სიმპტომებს შორის წამყვანი ადგილი უჭირავს – მტკივნეულ მენსტრუაციას (დისპარეუნია), მტკივნეულ სქესობრივ კავშირს (დისპარეუნია), მტკივნეულ შარდვას (დიზურია), მტკივნეულ დეფეკაციას (დისჩეზია), აციკლური ხასიათის ტკივილს მუცლის ქვედა ნაწილში და უნაყოფობას. ენდომეტრიოზის დამახასიათებელი ტკივილის ხარისხი შეიძლება იყოს; მსუბუქი, საშუალო და მძიმე. საინტერესოა ის ფაქტი, რომ ტკივილის ხარისხი ხშირად არ განსაზღვრავს ენდომეტრიოზის ხარისხს, უფრო მეტიც, ტკივილის არ არსებობა არ გამორიცხავს ენდომეტრიოზის დიაგნოზის არსებობას. აღნიშნული დასტურდება ჩვენი კვლევის შედეგებითაც. კვლევაში მონაწილე უნაყოფო ქალებს, რომლებსაც დაუდასტურდათ ენდომეტრიოზი ($n=503$), 38%-ს ჰქონდა მსუბუქი ხ.ტკივილი, 31%-ს საშ. ხ.ტკივილი, 3%-ს მძიმე ხ.ტკივილი, ხოლო, პაციენტთა 38 %-ი წარმდგენილი იყო ტკივილის გარეშე. არ ჰქონდა. 0.183 ($p<0.0001$). ტკივილის ხარისხების პროცენტული გადანაწილება მოცემულია დიაგრამაზე 1.1.4

ინტერესს იწვევს ენდომეტრიოზის სხვა დამახასიათებელთა შედარება ლაპაროსკოპიით დადასტურებული ენდომეტრიოზის დროს. ჩვენი კვლევის ერთ ერთი ამოცანა და მიზანი სწორედ ეს იყო, ლაპაროსკოპიის შემდეგ დადასტურებული ენდომეტრიოზის შემთხვევების შედარება პაციენტებთან, რომელთაც არ დაუდასტურდათ ენდომეტრიოზი (ცხრილი 3)

ცხრილი. 3 - ენდომეტრიოზის მახასიათებელთა სტატისტიკური შეფასება

ცვლადები	ენდომეტრიოზის გარეშე (148)			ლაპაროსკოპიის დროს დადგენილი ენდომეტრიოზი(503)			T	P
	N	Mean	Std. Dev.	N	Mean	Std. Dev.		
ასაკი	179	30.97	5.65	472	30.72	5.83	0.49	0.6213
სხეულის მასის ინდექსი	179	1.22	0.61	472	1.31	0.69	-1.55	0.1217
ტკივილის ხარისხი	179	1.16	1.05	472	1.39	1.11	-2.39	0.169
ტკივილის გარეშე	179	18.45	7.47	472	16.92	7.75	-2.301	0.0217
ანტრალური ფოლიკულები (აფ)	179	18.45	7.47	472	16.92	7.75	-2.301	0.0217
ანტიმიულერის ჰორმონის (ამჰ) განსაზღვრა სისხლში ლაპაროსკოპიამდე	93	2.24	1.53	207	1.83	1.02	2.66	0.0083

ენდომეტრიოზის სხვა მახასიათებლების სტატისტიკური ანალიზის მიხედვით, გამოვლინდა, რომ ქალის ასაკის, სხეულის მასის ინდექსის (სმი), ტკივილის ხარისხის მიხედვით, მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის დიაგნოზს, არ ახასიათებს, სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება აღნიშნული ცვლადების (ასაკი $P=0.62$; სმი $P= 0.12$; ტკივილის ხარისხი $P=0.16$) მნიშვნელობაში, მაშინ როდესაც, ტკივილის გარეშე ცვლადი და ენდომეტრიოზი, სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციურ კავშირშია. ($P=0.02$)

სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციურ კავშირშია, ანტიმიულერის ჰორმონის (ამჰ) და ანტრალური ფოლიკულების (აფ) რაოდენობა მაჩვენებელი ენდომეტრიოზთან. (აფ – $P= 0.02$; ამჰ – $P=0.08$)

ცხრილი. 4 - ენდომეტრიოზის მახასიათებელთა სტატისტიკური შეფასება

ცვლადები	ენდომეტრიოზის გარეშე(148)		ენდომეტრიოზის დროს (503)		F	P
	n	%	N	%		
მწველობა	39	21.79	107	22.67	0.06	0.8100
ალკოჰოლის მოხმარება	13	7.26	15	3.18	5.29	0.0218

სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება არ ვლინდება მწველობასა და ენდომეტრიოზს შორის (P= 0.81), მაშინ როდესაც, ალკოჰოლის მოხმარებასა და ენდომეტრიოზს შორის სტატისტიკურად სარმუნო კორელაციური კავშირი გამოივითა P= 0.021

ლაპაროსკოპიული ჩარევის შემდეგ, მიღებული შედეგების სტატისტიკური შეფასება

ცხრილი N3

ცვლადები	ენდომეტრიოზის გარეშე (148)		ენდომეტრიოზის დროს (503)		F	P
	n	%	N	%		
ორსულობის სიხშირე ლაპაროსკოპიდან 6-12 თვეში	39	18.79	236	46.8	24.49	0.003
ცოცხალმშობიარობა	39	21.79	214	40.47	20.38	0.001
ორსულობის შეწყვეტა	5	12.8	22	0.9	4.18	0.004

სტატისტიკური ანალიზის მიხედვით, კვლევის სამიზნე ჯგუფში, სარწმუნოდ მაღალია ორსულობის სიხშირე (P=0.003) საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით,; ასევე, სარწმუნოდ მაღალია ცოცხალმშობიარობა(P <0.001); და სარწმუნოდ დაბალია ორსულობის შეწყვეტის სიხშირე (P =0.004).

ჩვენი კვლევის შედეგები ამყარებს ჰიპოთეზას, იმის შესახებ რომ მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზი აქვეითებს ქალის ნაყოფიერების სიხშირეს ბუნებრივ ციკლებში, შესაბამისად, ამ პაციენტებში ენდომეტრიოზული კერების ლაპაროსკოპიული ამოკვეთის/ექსციზიის გზით, იზრდება მათი დაორსულების სიხშირეს ბუნებრივ ციკლებში.

ჩვენი კვლევით შედეგების მიხედვით, უნაყოფო ასიმპტომურ ქალებში, იდიოპათიური უნაყოფობის დიაგნოზით, ლაპაროსკოპიული ჩარევისა და ჰისტომორფოლოგიური კვლევის შემდეგ, 58.4 % ში აღმოჩნდა მინიმალური და მსუბუქი ხარისხის ენდომეტრიოზი. ხოლო, ენდომეტრიოზის დამახასიათებელი სიმპტომების მქონე პაციენტებში, 85,8 %-ში. $P < 0.001$

ჩვენი კვლევის შედეგების საფუძველზე ვლინება კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი დასკვნა იმის შესახებ, რომ მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში, კვერცხსავალი მილების სიგრძე გაცილებით ნაკლებია (< 8 სმ), ვიდრე ენდომეტრიოზის გარეშე პაციენტებში (> 12 მმ), რაც კიდევ უფრო აძლიერებს, ენდომეტრიოზის განვითარების „რეტროგრადულ“ თეორიას.

ფალოპის მილების სიგრძე შეფასდა 193 პაციენტში.

ცხრილი. 2 - ფალოპის მილების სიგრძის ფანაწილება ენდომეტრიოზის სტატუსის მიხედვით

ფაქტორები N = 57	ენდომეტრიოზის გარეშე n (%)	ენდომეტრიოზით n (%)	სულ n (%)	P
	N = 136	N = 193		
მარჯვენა ფალოპის მილის სიგრძე (cm)				
<<8	5 (8.8)	87 (64.0)	92 (47.7)	<<0.001
8–12	21 (36.8)	46 (33.8)	67 (34.7)	0.183
>>12	31 (54.4)	3 (2.2)	34 (17.6)	<<0.001
მრცხენა ფალოპის მილის სიგრძე (cm)				
<<8	7 (12.3)	70 (51.5)	77 (39.9)	<<0.001
8–12	16 (28.1)	57 (41.9)	73 (37.8)	0.540
>>12	34 (59.6)	9 (6.6)	43 (22.3)	<<0.001
სულ	57 (29.1)	136 (70.9)	193 (100.0)	<<0.001
$p < 0.05$ არის სტატისტიკურად სარწმუნო				

კვლევის მიხედვით გამოვლინდა, რომ < 8 სმ ზომის ფალოპის მილების სიხშირე მნიშვნელოვნად მაღალი იყო ენდომეტრიოზის მქონე ქალებში, ხოლო > 12 სმ სიგრძის ფალოპის მილების სიხშირე მნიშვნელოვნად მაღალი იყო ენდომეტრიოზის გარეშე პაციენტების ჯგუფში.

კორელაციურმა ანალიზმა დაადასტურა, რომ ენდომეტრიოზთან სარწმუნო დადებით კორელაციებს ამჟღავნებს: მოკლე (<8 სმ) მარჯვენა ფალოპის მილი - $r = 0,504^{**}$ ($p < 0,001$); ენდომეტრიოზთან სარწმუნო უარყოფით კორელაციაში იყო: საშუალო (8-12 სმ) სიგრძის მარჯვენა ფალოპის მილი - $r = -0,639^{**}$ ($p < 0,001$); გრძელი (>12 სმ) მარცხენა ფალოპის მილი - $r = -0,596^{**}$ ($p < 0,001$);

3.5. ორსულობის პროგნოზი ლაპაროსკოპიის შემდეგ მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის დროს

რეგრესიული ანალიზით დავადგინეთ 12 თვეში ორსულობის დადგომის ფარდობითი შანსი ლაპაროსკოპიის შემდეგ პაციენტის ინიციალური მონაცემების მიხედვით (ცხრილი 2)

ინიციალური მონაცემი	B	S.E.	Wald	p	OR	95% C.I. for OR	
						Lower	Upper
უნაყოფობის ხანგრძლივობა	-1.0250	0.276	13.799	<0.001	0.359	0.209	0.616
მინიმალური; მსუბუქი ენდომეტრიოზი	-0.423	0.199	4.518	0.034	0.655	0.443	0.968
დამაკმაყოფილებელი ოვარიული რეზერვი	-0.428	0.180	5.665	0.017	0.652	0.458	0.927
ენდომეტრიოზის მოკვეთა (ექსციზიო)	0.370	0.186	3.976	0.046	1.448	1.006	2.083

ენდომეტრიოზის ბიკოლარული კოაგულაცია	-1.0250	0.276	13.799	<0.001	0.359	0.209	0.616
Constant	-0.125	0.232	0.293	0.588	0.882		

VI დასკვნები და რეკომენდაციები

დასკვნები

1. უნაყოფო ქალებში, ენდომეტრიოზის წინაწარი დიაგნოზით, მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზი, ლაპაროსკოპიის დროს, პაციენტთა 85,8 %- დაუდასტურდა $P < 0.0001$
2. უნაყოფო ქალებში, რომლებსაც არ ჰქონდათ ენდომეტრიოზისთვის დამახასიათებელი სიმპტომები (იდიოპათიური უნაყოფობა), ლაპაროსკოპიის შემდეგ 59.6 % ში აღმოჩნდა ენდომეტრიოზი $P < P < 0.0001$
3. ლაპაროსკოპიის შედეგად მიღებული ენდომეტრიოზული უბნების ჰისტომორფოლოგიური კვლევით, 94.7 %-ში ენდომეტრიოზის დიაგნოზი დადასტურდა $P < 0.0001$
4. ლაპაროსკოპიის დროს, კვერცხსავალი მილების გაზომვამ აჩვენა რომ, მილის სიგრძე ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში სტატისტიკურად სასრწმუნოდ ნაკლებია (< 8 სმ), ვიდრე ენდომეტრიოზის გარეშე პაციენტებში (> 12 სმ) – $P <$
5. კვლევის შედეგები აჩვენებს რომ, ენდომეტრიოზის ლაპაროსკოპიული მკურნალობის შემდეგ (აბლაცია; ექსციზია), ბუნებრივ ციკლებში, დამატებითი შვილოსნობის ხელშემწყობი თერაპიის გარეშე, ორსულობის კუმულაციური სიხშირე 46,8 %-ს შეადგენს (დაკვირვების პერიოდი 6–12 თვე)
6. ორსულობის სიხშირე ყველაზე მაღალი გამოვლინდა (მიღებული ორსულობების 74%) ლაპაროსკოპიული ჩარევიდან პირველი 6 თვის განმავლობაში $P < 0.0001$
7. მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის მქონე ქალებში, ენდომეტრიოზული კერების ექსციზია, აბლაციასთან შედარებით ზრდის ორსულობის სიხშირეს (47% VS 34 %) $P < 0.0001$; $OR = 2.05$ (95% CI: 2.05–3.00);

პრაქტიკული რეკომენდაციები

- 2 წლიანი უნაყოფობის შემდეგ, პაციენტებში იდიოპათიური უნაყოფობის დიაგნოზით, რეკომენდირებულია დიაგნოსტიკური ლაპაროსკოპია ენდომეტრიოზის დასადგენად ან გამოსარიცხად მიუხედავად კლინიკური სიმპტომების არ არსებობისა
- 2 წლიანი უნაყოფობის შემდეგ, პაციენტებში ენდომეტრიოზის წინასწარი დიაგნოზით, დიაგნოზის დაზუსტების და მკურნალობის მიზნით, რეკომენდირებულია ლაპაროსკოპია
- მინიმალური და მსუბუქი ენდომეტრიოზის მონე უნაყოფო პაციენტებში, ლაპაროსკოპიული ექსციზიო წარმოადგენს ენდომეტრიოზის მკურნალობის ოპტიმალურ მეთოდს.
- ენდომეტრიოზის ლაპაროსკოპიული მკურნალობის შემდეგ, ბუნებრივ ციკლებში, ნორმალური ოვარიული რეზერვის პაციენტებში, ორსულობის მიღების თვალაზრისით გონივრული ვადა არის 6–12 თვე
- აღნიშნული კვლევის შედეგები ხელს შეუწყობს უნაყოფო პაციენტებში, ლაპაროსკოპიული ჩარევის ოპტიმალური მეთოდების შერჩევას და მკურნალობის მეთოდების პროგნოზირებას.

თავი VII გამოყენებული ლიტერატურა

- ¹.Adamson, S.H. Kennedy, L. Creating solutions in endometriosis: global collaboration through the World Endometriosis Research Foundation *J Endometriosis*, 2 (2010), pp. 3-6
- ¹⁹³. Adamczyk M, Wender-Ozegowska E, Kedzia M. Epigenetic Factors in Eutopic Endometrium in Women with Endometriosis and Infertility. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 30;23(7):3804. doi: 10.3390/ijms23073804.
- ¹⁸⁹. A Arici¹, E Oral, O Bukulmez, A Duleba, D L Olive, E E Jones; The effect of endometriosis on implantation: results from the Yale University in vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertil Steril* 1996 Mar;65(3):603-7. doi: 10.1016/s0015-0282(16)58162-x.
- ¹⁷². Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012 Jun 29;10:49.
- ¹¹⁷. Antero MF, Ayhan A, Segars J, Shih IM. Pathology and Pathogenesis of Adenomyosis. *Semin Reprod Med*. 2020 May;38(2-03):108-118. doi: 10.1055/s-0040-1718922. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33080632; PMCID: PMC7987203
- ¹⁷⁰. Auconnier A., Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update*. 2005. 11 (6): 595-606.
- ¹⁷¹. Ayerst JW, Friedstab AP. Utero-tubal hypotonia associated with pelvic endometriosis. Abstract presented at 41st Meeting of American Fertility Society, September 28 to October 2, 1985; Chicago, IL.
- ³². ASRM. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98:591-598.
- ²⁹. Arruda MS, Petta CA, Abrão MS, Benetti-Pinto CL. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. *Hum Reprod*. 2003;18(4):756-759.
- ⁵³. Augar L, Grangier L, Streuli I, Dällenbach P, Marci R, Wenger JM, Pluchino N. Psychosocial impact of endometriosis: From co-morbidity to intervention. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018 Jul 1;50:2-10.
- ⁶⁴. Valentine Akande 1, Linda P Hunt, David J Cahill, Julian M Jenkins Affiliation 1 University Division of Obstetrics and Gynaecology, University of Bristol,
- ¹⁷⁴. Ballard K, Lowton K, Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril*. 2006;86(5):1296-1301.
- ⁸⁵. Burney R.O., Giudice L.C. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012. 98 (3): 511-519.

¹⁸². Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2010 Aug;27(8):441-7. doi: 10.1007/s10815-010-9436-1. Epub 2010 Jun 25. PMID: 20574791

¹¹⁸. Borghese B, Zondervan K.T, Abrao M.S., Chapron C., Vaiman D. Recent Insights on the Genetics and Epigenetics of Endometriosis. *Clin. Genet.* 2017;91:254–264. doi: 10.1111/cge.12897.

¹⁸⁸. Boucher ^{Astrid}¹, Géraldine Brichant², Virginie Gridelet¹, Michelle Nisolle². Implantation Failure in Endometriosis Patients: Etiopathogenesis. *Clin Med.* 2022 Sep 13;11(18):5366. doi: 10.3390/jcm11185366.

¹¹⁹. Buck Louis, G.M.; Peterson, C.M.; Chen, Z.; Croughan, M.; Sundaram, R.; Stanford, J.; Varner, M.W.; Kennedy, A.; Giudice, L.; Fujimoto, V.Y.; et al. Bisphenol A and phthalates and endometriosis: The Endometriosis: Natural History, Diagnosis and Outcomes Study. *Fertil. Steril.* 2013, 100, 16–169.

¹⁹⁰. Bruce A Lessey¹, endometrial receptivity and endometriosis. *Fertil Steril*; 2017 Jul;108(1):19-27. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.031. Endometrial receptivity in the eutopic endometrium of women with endometriosis

¹²⁰. Ballard K, Lowton K, Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2006;86(5):1296-1301.

⁸³. Becker CM, 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

¹⁶⁹. Boujenah J, Cedrin-Durnerin I, Herbemont C, et al. Use of the endometriosis fertility index in daily practice: a prospective evaluation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;219:28–34.

¹¹. Bräuer D, Sczesny R, Bühler K, Diebolder H, Runnebaum IB. A two-third majority of infertile women exhibit endometriosis in pre-ART diagnostic hysteroscopy and laparoscopic chromopertubation: only one-third have a tubal obstruction. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2020 Apr;301(4):1081-8.

¹⁸. Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, Abrão MS, Carmona F, Fraser IS, et al. Diagnosing endometriosis: an integrated clinical and imaging approach. *Human reproduction update.* 2020;26(3):392-411.

⁴. Chapron C.A., Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update.* 2005. 11 (6): 595-606

¹⁴⁸. Chang HY, Lin YH, Chen YH et al. Chronic Niche inflammation in endometriosis-associated infertility: current understanding and future therapeutic strategies. *Int J Mol Sci* 2018;19:2385–4177.

- ¹³⁹.Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, Abrão MS, Carmona F, Fraser IS, et al. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Human Reproduction Update*. 2020; 26: 392–411.
- ⁹⁷.Cousins F.L., Dorien F.O., Gargett C.E. Endometrial stem/progenitor cells and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018;50:27–
- 98.Christodoulakos, G., Augoulea, A., Lambrinoudaki, I., Sioulas, V., & Creatsas, G. (2007). Pathogenesis of endometriosis: the role of defective ‘immunosurveillance’. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 12(3), 194-202.
- ¹³¹.Culley, L., Law, C., Hudson, N., Denny, E., Mitchell, H., Baumgarten, M., & Raine-Fenning, N. (2013). The social and psychological impact of endometriosis on women’s lives: a critical narrative review. *Human reproduction update*, 19(6), 625-639.
- ¹³².Chen, L. C., Hsu, J. W., Huang, K. L., Bai, Y. M., Su, T. P., Li, C. T., ... & Chen, M. H. (2016). Risk of developing major depression and anxiety disorders among women with endometriosis: a longitudinal follow-up study. *Journal of affective disorders*, 190, 282-
- ¹⁸⁶. Colgrave Eliza M, Janet R Keast, Sophie Bittinger. Comparing endometriotic lesions with eutopic endometrium *Human Reproduction*, <https://doi.org/10.1093/humrep/deab208>
- ⁴Diamond P.M., Carr B., Dmowski P.W., Koltun W. et al. El-agolix Treatment for Endometriosis-Associated Pain: Results from a Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study // *Reprod. Sci.* 2014. Vol. 1, N 3. P. 363-371.
- ¹²¹.Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29:400–1.
- ¹⁵⁰.Diamond MP, Carr B, Dmowski WP, Koltun W, O’Brien C, Jiang P, Burke J, Jimenez R, Garner E, Chwalisz K. Elagolix treatment for endometriosis-associated pain: results from a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Reproductive sciences*. 2014;21(3):363-71.
- ¹²².Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D’Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Human reproduction*. 2014 Mar 1;29(3):400-12.
- ¹³³.Dai Y, Li X, Shi J, Leng J. A review of the risk factors, genetics and treatment of endometriosis in Chinese women: a comparative update. *Reproductive health*. 2018 Dec;15(1):1-2.
- ¹²⁴.Duică F Filip L., Prădatu A, Crețoiu D, Suciuc N, Crețoiu SM, Predescu DV, Varlas VN, Voinea SC. Endometriosis associated infertility: a critical review and analysis on etiopathogenesis and therapeutic approaches. *Medicina*. 2020 Sep 9;56(9):460.
- ⁷⁹.DaBroiMG, FerrianiRA, NavarroPA. Etiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assisted Reproduction*. 2019 Jul; 23(3):273.

¹⁵⁶.Daniilidis A, Pados G. Comments on the ESHRE recommendations for the treatment of minimal endometriosis in infertile women. *Reprod Biomed Online* 2018;36:84–7.

¹²⁵.Evans,MB,Decherney, AH. Fertility and endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2017; 60:497-5

¹²⁶.Filip L, Duică F, Prădatu A, Crețoiu D, Suciu N, Crețoiu SM, Predescu DV, Varlas VN, Voinea SC. Endometriosis associated infertility: a critical review and analysis on etiopathogenesis and therapeutic approaches. *Medicina.* 2020 Sep 9;56(9):460.

¹⁶².Farland LV, Tobias DK, et al. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Hum Reprod* 2016;31:1475–82.

¹⁹⁵. Feferkorn I, et al. Combined effects of age and endometriosis on ovarian reserve in women with infertility. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023. PMID: 36263878

¹⁶³Foti P.V., Ognibene N., Spadola S., Caltabiano R., Farina R., Palmucci S., Milone P., Ettore G.C. Non-neoplastic diseases of the fallopian tube: MR imaging with emphasis on diffusion-weighted imaging. *Insights Imaging.* 2016;7:311–327

²¹⁰. Ferrero S, Evangelisti G, Barra F; Current and emerging treatment options for endometriosis.*Expert Opin Pharmacother.* 2018 Jul;19(10):1109-1125. doi: 10.1080/14656566.2018.1494154. Epub 2018 Jul 5.

²¹¹.FalconeT,FlycktR. Clinical Management of Endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2018 Mar;131(3):557-571. doi: 10.1097/AOG.0000000000002469.PMID: 2942039

¹⁶⁴.Foti PV, Farina R, Palmucci S, Vizzini IAA, Libertini N, Coronella M, et al. Endometriosis: clinical features, MR imaging findings and pathologic correlation. *Insights into Imaging.* 2018; 9: 149–17

¹⁴².Fakhreldin M, Hill CJ, Maclean A, Dobson, Nancarrow L, Bradfield A et al. Endometriosis and the fallopian tubes: theories of origin and clinical implications. *J Clin Med.* 2020; 9: 1905.

¹³⁵.Ferrero S, Anserini P, Remorgida V, et al. Body mass index in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:94–8.

¹²⁶.Farland LV, Shafrir AL, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, et al. Risk for and consequences of endometriosis: a critical epidemiologic review. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2018; 51: 1–15.

¹⁴¹.Frye RE, Ascher SM, Thomasson D. MR hysterosalpingography: protocol development and refinement for simulating normal and abnormal fallopian tube patency--feasibility study with a phantom. *Radiology.* 2000 Jan;214(1):107-11

¹³⁹.Foti PV, Ognibene N, Spadola S, Caltabiano R, Farina R, Palmucci S et al. Non-neoplastic diseases of the fallopian tube: MR imaging with emphasis on diffusion-weighted imaging. *Insights into imaging*. 2016; 7(3):311-27.

¹⁴.Grimbizis A, GF, Hummelshoj L, Nisolle M, Roman H, Saridogan E. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis Part 2: deep endometriosis. *Facts Views Vis Obgyn* 2020a;11:269–297.

¹³⁶.Goodman LR, Goldberg JM, Flyckt RL, Gupta M, Harwalker J, Falcone T. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Nov;215(5):589.e1-589.e6.

²¹⁴.Cranney R, Condous G, Reid S. An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017 Jun;96(6):633-643.

¹⁸⁷. Claire Gauché-Cazalis ^a, Martin Koskas ^a, Sandrine Cohen Scali ^a, Dominique Luton ^a, Chadi Yazbeck . Endometriosis and implantation: Myths and facts, *Middle East Fertility Society Journal*

²¹³. Gomel V.Salpingo-ovariolysis by laparoscopy, in infertility. *Fertil Steril*. 1983; 40: 607-611

¹³⁷.Graaff AA, Van Lankveld J, Smits LJ, Van Beek JJ, Dunselman GA. Dyspareunia and depressive symptoms are associated with impaired sexual functioning in women with endometriosis, whereas sexual functioning in their male partners is not affected. *Human reproduction*. 2016 Nov 21;31(11):2577-86.

¹³⁸.Garalejic E, Arsic B, Radakovic J, et al. A preliminary evaluation of influence of body mass index on in vitro fertilization outcome in non-obese endometriosis patients. *BMC*

⁸².Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis, *N Engl J Med*, 2010, vol. 362 (pg. 2389-2398

⁵⁸.Guzick, D.S., Carson, S.A., Coutifaris, C., Overstreet, J.W., Factor-Litvak, P., Steinkampf, M.P. et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N Engl J Med*. 1999; 340: 177–183

¹³⁹.Gao, M., Koupil, I., Sjöqvist, H., Karlsson, H., Lalitkumar, S., Dalman, C., & Kosidou, K. (2020). Psychiatric comorbidity among women with endometriosis: nationwide cohort study in Sweden. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.

¹⁴⁰.Gambadauro P, Carli V, Hadlaczky G. Depressive symptoms among women with endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019 Mar 1;220(3):230-41.

³⁶.Garavaglia E, Pagliardini L, Tandoi I, Sigismondi C, Viganò P, Ferrari S, Candiani M. External validation of the endometriosis fertility index (EFI) for predicting spontaneous pregnancy after surgery: further considerations on its validity. *Gynecol Obstet Invest.* 2015;79(2): 113-8.

¹⁴⁹.Harada T, Kubota T, Aso T. Usefulness of CA19-9 versus CA125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2002 Oct;78(4):733-9. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03328-9. PMID: 12372448.

⁸⁰.Hooghe TM, Debrock S. Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and in baboons. *Human Reproduction Update.* 2002; 8: 84–88.

⁸¹.Hemmert, R.; Schliep, K.C.; Willis, S.; Peterson, C.M.; Louis, G.B.; Allen-Brady, K.; Simonsen, S.E.; Stanford, J.B.; Byun, J.; Smith, K.R. Modifiable life style factors and risk for incident endometriosis. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2019, 33, 19–25.

¹¹³.Halis G., Arici A. Endometriosis and inflammation in infertility. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004;1034:300–315

¹⁰⁹.Hudelist G, N. Fritzer, A. Thomas, C. Niehues, P. Oppelt, D. Haas, A. Tammaa, H. Salzer, Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences, *Human Reproduction*, Volume 27, Issue 12, December 2012, Pages 3412–3416

¹⁰⁸.Hill CJ, Fakhreldin M, Maclean A, Dobson, Nancarrow L, Bradfield A, Choi F, Daley D, Tempest N, Hapangama DK. Endometriosis and the fallopian tubes: theories of origin and clinical implications. *J Clin Med* 2020;9:1905.\

⁴Hadfield R, Mardon H, Barlow D, Kennedy S. Delay in the diagnosis of endometriosis: a survey of women from the USA and the UK. *Hum Reprod* 1996;11:878–80

²⁷.Hudelist G, English J, Thomas AE, Tinelli A, Singer CF, Keckstein J. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for noninvasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and metaanalysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology.* 2011 Mar;37(3):257–63.

141.Hobo, R., Nakagawa, K., Usui, C., Sugiyama, R., Ino, N., Motoyama, H., ... & Sugiyama, R. (). The endometriosis fertility index is useful for predicting the ability to conceive without assisted reproductive technology treatment after laparoscopic surgery, regardless of endometriosis. *Gynecologic and obstetric investigation.* 2018, 83(5), 493–498

²⁰⁸. Hung SW, Zhang R, Tan Z, Chung JPW, Zhang T, Wang CC. Pharmaceuticals targeting signaling pathways of endometriosis as potential new medical treatment: A review.*Med Res Rev.* 2021 Jul;41(4):2489–2564. doi: 10.1002/med.21802. Epub 2021 May 5.

¹⁴².Hughes, E, Brown, J, Collins, JJ, Farquhar, C, Fedorkow, DM, Vandekerckhove, P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;3:

- ¹⁹¹. Hoffmann-Młodzianowska Maksym RB, M, Skibińska M, Rabijewski M, Mackiewicz A, Kieda C. *Immunology and Immunotherapy of Endometriosis*. *J Clin Med*. 2021 Dec 15;10(24):5879. doi: 10.3390/jcm10245879.
- ⁸. Hill CJ, Fakhreldin M, Maclean A, Dobson L, Nancarrow L, Bradfield A, et al. Endometriosis and the Fallopian Tubes: Theories of Origin and Clinical Implications. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9: 1905.
- ³⁰. Haas D, Shebl O, Shamiyeh A, Oppelt P. The ASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2013; 92: 3–7.
- ²¹⁵. Hui Y, Zhao S, Gu J, Hang C. Analysis of factors related to fertility after endometriosis combined with infertility laparoscopic surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2020 May 22;99(21):e20132.
- ¹⁰⁷. Harikrishnan R, Rajkumar JS, Sudarsanam D, Dhanasekaran M. Prospective biomarkers of stem cells of human endometrium and fallopian tube compared with bone marrow. *Cell Tissue Res* 2013;352:537–549
- ⁶³. Hage, R., Nakagawa, K., Usui, C., Sugiyama, R., Ino, N., Motoyama, H., ... & Sugiyama, R. (2018). *Gynecologic and obstetric investigation*, 83(5), 493–498.
- ¹¹². Harikrishnan R, Rajkumar JS, Sudarsanam D, Indumathi S, Dhanasekaran M. Prospective biomarkers of stem cells of human endometrium and fallopian tube compared with bone marrow. *Cell and tissue research*. 2013; 352(3): 537–49.
- ¹⁹⁴. Horne AW, Missmer SA; [Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis](#). *BMJ*. 2022 Nov 14;379:e070750. doi: 10.1136/bmj-2022-070750. PMID: 36375827
- ¹⁵⁰. Hummelshoj, L., Noaham, K. E., Webster, P., d’Hooghe, T., de Cicco Nardone, F., de Cicco Nardone, C., ... & Study, W. E. R. F. G. (2011). Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertility and sterility*, 96(2), 366–373.
- ¹⁵⁸. Hapangama DK, Bulmer JN. Pathophysiology of heavy menstrual bleeding. *Womens Health (Lond)*. 2016 Jan;12(1):3–13. doi: 10.2217/whe.15.81. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26695831; PMCID: PMC5779569.
- ³⁸. Johnson NP, Adamson GD, Keckstein J, Taylor HS, Abrao MS, Bush D, Kiesel L, Tamimi R, Sharpe-Timms KL et al.; World Endometriosis Society Sao Paulo Consortium. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod* 2017;32:315–324.
- ²¹². Kho RM, Andres MP, Borrelli GM, Neto JS, Zanluchi A, Abrão MS. [Management of Endometriosis](#). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Aug;51:102–110. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.020. Epub 2018 Feb 16.

¹⁴⁷.Kodaman PH. Current strategies for endometriosis management. *Obstetrics and Gynecology Clinics*. 2015 Mar 1;42(1):87-101.

¹³⁸.Kissler S, Hamscho N, Zangos S, Gatje R, Muller A, Rody A, et al. Diminished pregnancy rates in endometriosis due to impaired uterotubal transport assessed by hysterosalpingoscintigraphy. *BJOG* 2005;112:1391–6.

¹⁵⁴.Knific T, Vouk K, Vogler A, Osredkar J, Gstöttner M, Wenzl R, Rižner TL. Models including serum CA-125, BMI, cyst pathology, dysmenorrhea or dyspareunia for diagnosis of endometriosis. *Biomark Med*. 2018 Jul;12(7):737-747. doi: 10.2217/bmm-2017-0426.

¹⁹.Khicher, P., Nagar, O., & Rajoria, L. A comparative interventional study of single port and double port methods in diagnostic laparoscopy for evaluation of cases of infertility in department of obstetrics and gynaecology, SMS medical college & hospital, Jaipur.

¹⁴⁵.Kissler S, Hamscho N, Zangos S, Gatje R, Muller A, Rody A, et al. Diminished pregnancy rates in endometriosis due to impaired uterotubal transport assessed by hysterosalpingoscintigraphy. *BJOG* 2005; 112: 1391–6.

¹¹¹.Kolanska K, Alijotas-Reig J, Cohen J, Cheloufi M, Selleret L, D'argent E, Kayem G, Valverde EE, Fain O, Bornes M, Darai E. Endometriosis with infertility: a comprehensive review on the role of immune deregulation and immunomodulation therapy. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2021 Mar;85(3):e13384

¹⁵¹.Laganà AS, La Rosa V, Petrosino B, Vitale SG. Comment on “Risk of developing major depression and anxiety disorders among women with endometriosis: A longitudinal follow-up study”. *J Affect Disord*. 2017 Jan 15;208:672-3.

⁹⁹.Leyendecker G. Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium. *Human Reproduction*. 2002; 17: 2725–2736.

¹²⁸.Ledger, W.L. Endometriosis and infertility: an integrated approach / W.L. Ledger // *Int J Gynecol Obstet*. – 1999. – Vol. 64, No1. – P. 33-40

⁷⁷.Laganà A.S., Garzon S., Götte M., Viganò P., Franchi M., Ghezzi F., Martin D.C. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. *Int. J. Mol. Sci*. 2019;20:5615

⁷⁸.Leyendecker G., Kunz G., Herbertz M., Beil D., Huppert P., Mall G., Kissler S., Noe M., Wildt L. Uterine peristaltic activity and the development of endometriosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2004;1034:338–355.

⁷⁵.Laganà AS, La Rosa VL, Rapisarda AM, Valenti G, Sapia F, Chiofalo B, Rossetti D, Frangež HB, Bokal EV, Vitale SG. Anxiety and depression in patients with endometriosis: impact and management challenges. *International journal of women's health*. 2017;9:323.

¹⁵¹.Llarena, N, Flyckt, R. Strategies to preserve and optimize fertility for patients with endometriosis. *J Endometr Pelvic Pain Disord*. 2017;9:98-104.

¹⁰⁶.Ledger, W.L. Endometriosis and infertility: an integrated approach / W.L. Ledger // Int J Gynecol Obstet. – 1999. – Vol. 64, No1. – P. 33-40

⁸⁸.Laganà A.S., Garzon S., Götte M., Viganò P., Franchi M., Ghezzi F., Martin D.C. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. Int. J. Mol. Sci. 2019;20:5615

²⁰⁶.Limin F. Dan H, Laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration/coagulation or laser vaporization for the treatment of endometriomas: a meta-analysis of randomized controlled trials. Gynecol Obstet Invest. 2013;76(2):75-82

¹⁰⁵.Jan;38(1):10-18. doi: 10.12701/yujm.2020.00444. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32764213; PMCID: PMC7787892.

²⁰⁷.Leite G.K. , et al. Scar endometrioma following obstetric surgical incisions: retrospective study on 33 cases and review of the literature Sao Paulo Med. J., 127 (5) (2009), pp. 270-

⁶⁷.Motoyama, H., ... & Sugiyama, R. (2018). The endometriosis fertility index is useful for predicting the ability to conceive without assisted reproductive technology treatment after laparoscopic surgery, regardless of endometriosis. Gynecologic and obstetric investigation, 83(5),

¹⁰³.Maeda N., Izumiya C., Oguri H., Kusume T., Yamamoto Y., Fukaya T. Aberrant Expression of Intercellular Adhesion Molecule-1 and Killer Inhibitory Receptors Induces Immune Tolerance in Women with Pelvic Endometriosis. Fertil. Steril. 2002;77:679–683. doi: 10.1016/S0015- 0282(01)03249-

¹³⁰.Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D, Golding S, Kennedy S. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2002 Dec;20(6):630-4.

¹⁰⁴.Macer M.L., Taylor H.S. Endometriosis and infertility: A review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. Obstet. Gynecol. Clin. N Am. 2012;39:535–549

⁴⁹.Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. Laparoscopic Surgery in Infertile Women with Minimal or Mild Endometriosis. New England Journal of Medicine. 1997; 337: 217–222.

⁷.Martin DC. Endometriosis Concepts and Theories.2020.

⁷⁴.Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. American journal of epidemiology. 2004 Oct 15;160(8):784-96.

⁷².Maruyama T., Yoshimura Y. Stem cell theory for the pathogenesis of endometriosis. Front. Biosci. 2012;4:2754–2763

⁷³.Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *American journal of epidemiology*. 2004 Oct 15;160(8):784-96

⁴¹.Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and Infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2012; 39: 535–549.

³⁹.Merlot B, Roman H, Canis M, Collinet P, Fritel X. Minimal and mild endometriosis: impact of the laparoscopic surgery on pelvic pain and fertility. *Endometriosis Guidelines. Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018;46: 389-393

¹⁴.Nicolaus K, Bräuer D, Sczesny R, Bühler K, Diebolder H, Runnebaum IB. A two-third majority of infertile women exhibit endometriosis in pre-ART diagnostic hysteroscopy and laparoscopic chromopertubation: only one-third have a tubal obstruction. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2020; 301: 1081– 1088

⁷¹.Nap A.W., Groothuis P.G., Demir A.Y., Evers J.L., Dunselman G.A. Pathogenesis of endometriosis. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2004;18:233–244.

⁹National Institute for Health and Care Excellence Fertility Problems: Assessment and Treatment Clinical Guideline [CG156] [(accessed on 15 May 2020)]; Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/chapter/Context>.

⁸National Institute for Health and Care Excellence Fertility Problems: Assessment and Treatment Clinical Guideline [CG156] [(accessed on 15 May 2020)];

⁵⁰.Nicolaus K, Bräuer D, Sczesny R, Bühler K, Diebolder H, Runnebaum IB. A two-third majority of infertile women exhibit endometriosis in pre-ART diagnostic hysteroscopy and laparoscopic chromopertubation: only one-third have a tubal obstruction. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2020 Mar 14:1-8.

¹³⁵.Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; Cd012179.doi: 10.1002/14651858.cd012179.

¹⁴⁹.National Guideline Alliance (UK). Endometriosis: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017 Sep. (NICE Guideline, No. 73.)

²⁰⁵.Nirgianakis K, Ma L, Mckinnon, et al. Recurrence patterns after surgery in patients with different endometriosis subtypes: a long-term hospital-based cohort study. *J Clin Med* 2020;9:496–507.

³⁵.Nicolaus K, Zschauer S, Bräuer D, et al. Extensive endometriosis surgery: rASRM and Enzian score independently relate to post-operative complication grade. *Arch Gynecol Obstet* 2020;301:699–706.

- ¹⁴¹.Ngowa JD, Kasia JM, Georges NT, Nkongo V, Sone C, Fongang E. Comparison of hysterosalpingograms with laparoscopy in the diagnostic of tubal factor of female infertility at the Yaoundé General Hospital, Cameroon. *Pan Afr Med J.* 2015 Nov 19;22:264. doi: 10.11604/pamj.2015.22.264.8028. PMID: 26958127; PMCID: PMC4765353
- 6.Ozkan S., Murk W., Arici A. Endometriosis-associated infertility. *Ann N Y Acad Sci.* 2008. 1127: 92-100
- ⁹⁴.Olive DL, Henderson DY. Endometriosis and mullerian anomalies. *Obstet Gynecol.* 1987 Mar;69(3 Pt 1):412-5. PMID: 382228
- ⁶⁸. H K Opøien¹, P Fedorcsak, T Byholm, T Tanbo; Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment
- ¹⁵⁷.Pluchino N, Wenger JM, Petignat P, Tal R, Bolmont M, Taylor HS, Bianchi-Demicheli F. Sexual function in endometriosis patients and their partners: effect of the disease and consequences of treatment. *Human reproduction update.* 2016 Nov 20;22(6):762-74.
- ⁷⁰.Papanikolannou S. A hypothesis for the pathogenesis and natural history of proximal tubal blockage. *Hum. Reprod.* 2004;19:481–485.
- ¹⁸⁴. Prasad S, Tiwari M, Pandey AN, Shrivastav TG, Chaube SK. J Impact of stress on oocyte quality and reproductive outcome. *Biomed Sci.* 2016 Mar 29;23:36. doi: 10.1186/s12929-016-0253-4.
- ³.Parasar, P.; Ozcan, P.; Terry, K.L. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr. Obstet. Gynecol. Rep.* 2017, 6, 34–41.
- ¹⁷Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertility and sterility.* 2012 Sep 1;98(3):591-8.
- ²⁵.Panchal DN, Shah A. Role of diagnostic laparoscopy in infertility, *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2016; 5(12):4180-4183.
- ²³.Ploteau S, Merlot B, Roman H, Canis M, Collinet P, Fritel X. Minimal and mild endometriosis: impact of the laparoscopic surgery on pelvic pain and fertility. *CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2018;46:273–277
- ⁶⁹PittatoreG., MoggioA., BenedettoC., BussolatiB. etal. Endometrial adult/progenitor stem cells: pathogenetic theory and new antiangiogenic approach for endometriosis therapy // *Reprod. Sci.* 2013.
- ¹⁴⁶.Rogers P.A.W. , d’Hooghe T.M. , Fazleabas A. , Gargett C.E. , Giudice L.C. , Montgomery G.W. , et al. recommendations from an international consensus workshop. *Reprod Sci,* 16 (2009), pp. 335-346
- ²². Rižner, T. L. (2015). Diagnostic potential of peritoneal fluid biomarkers of endometriosis. *Expert Review of Molecular Diagnostics,* 15(4), 557-580.

²⁴.Rizner T. L. Diagnostic potential of peritoneal fluid biomarkers of endometriosis // *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2015. Vol. 15, N 14. P. 557–580.

¹³⁸.Rozewicki S, Radomska A, Kurzawa R. Relation between anatomical courses of the intramural portions of the uterine tubes and pelvic endometriosis. *Fertil Steril.* 2005;84:60-6.

⁴Rogers P.A.W. , d'Hooghe T.M. , Fazleabas A. , Gargett C.E. , Giudice L.C. , Montgomery G.W. , et al. Priorities for endometriosis research: recommendations from an international consensus workshop. *Reprod Sci*, 16 (2009), pp. 335-346

⁸⁷.Rocha A.L., Angiogenesis and endometriosis. *Obstet Gynecol. Int.* 2015.

¹⁰.Rodriguez-Tarrega, E, Monzo, A, Quiroga, R, et al. Randomized controlled trial to evaluate the usefulness of GnRH agonist versus placebo on the outcome of IVF in infertile patients with endometriosis. *Hum Reprod.* 2016;31:267-267.

¹¹³.Rižner, T. L. (2015). Diagnostic potential of peritoneal fluid biomarkers of endometriosis. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 15(4), 557-580.

¹³.Sung, L, Mukherjee, T, Takeshige, T, Bustillo, M, Copperman, AB. Endometriosis is not detrimental to embryo implantation in oocyte recipients. *J Assist Reprod Genet.* 1997;14:152-156.

¹¹⁶. Ramírez-Pavez TN, Martínez-Esparza M, Ruiz-Alcaraz AJ, Marín-Sánchez P, Machado-Linde F, García-Peñarrubia P. The Role of Peritoneal Macrophages in Endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 6;22(19):10792. doi: 10.3390/ijms221910792. PMID: 34639133; PMCID: PMC8509388

⁸⁶. Rocha A.L.Reis F.M., Taylor R.N. Angiogenesis and endometriosis. *Obstet Gynecol. Int.* 2013.

²⁷. Rižner, TL. Diagnostic potential of peritoneal fluid biomarkers of endometriosis. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 2015; 15(4), 557-580.

²⁰⁹.Radosa JC Findelee S, Hamza A, Haj Hamoud B, Iordache I, Treatment algorithm for women with endometriosis in a certified Endometriosis Unit. *Minerva Ginecol.* 2020 Feb;72(1):43-49. doi: 10.23736/S0026-4784.20.04490-1.

². Stochino-Loi, E., Millochau, J. C., Angioni, S., Touleimat, S., Abo, C., Chanavaz-Lachery, I., ... & Roman, H. (2019). Relationship between patient age and disease features in a prospective cohort of 1560 women affected by endometriosis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*.

⁹². Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927; 14: 422-469.

- ¹⁷. Schenken RS, Asch RH, Williams RF, Hodgen GD. Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: luteinized unruptured follicles, luteal phase defects, pelvic adhesions and spontaneous abortions. *Fertil Steril*. 1984;41:122–130.
- ¹²⁹.Signorile PG, Baldi A. Endometriosis: new concepts in the pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol*. (2010) 42:778–80. doi: 10.1016/j.biocel.2010.03.008
- ⁹⁶.Somigliana E, Vigano' P, Parazzini F, Stoppelli S, Giambattista E, Vercellini P. Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecol Oncol*. 2006 May;101(2):331–41. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.11.033. Epub 2006 Feb 13. PMID: 16473398.
- ¹⁷Sun KC, Yang G, Yan GX. Imaging of inner diameter and length of fallopian tubes
- ²⁰⁴.Schwartz AS, Ramin-Wright A, Geraedts K, Rauchfuss M, treatment of endometriosis. *Human reproduction*. 2018 Aug 1;33(8):1459–65.
- ⁹³Schliep, K.C.; Schisterman, E.F.; Mumford, S.L.; Pollack, A.Z.; Zhang, C.;
- ⁸⁹.Sourial S., Tempest N., Hapangama D.K. Theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int. J. Reprod. Med*. 2014;2014:179515.
- ¹⁸³. Sanchez AM, Vanni VS, Bartiromo L, Papaleo E, Zilberberg E, Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature. *J Ovarian Res*. 2017 Jul 12;10(1):43. doi: 10.1186/s13048-017-0341-4.PMID: 28701212 Free PMC article. Review.
- ¹⁴³Sung, L, Mukherjee, T, Takeshige, T, Bustillo, M, Copperman, AB. Endometriosis is not detrimental to embryo implantation in oocyte recipients. *J Assist Reprod Genet*. 1997;14:152–156.
- ²⁰⁰.Saridogan E, Becker CM, Feki A, Grimbizis GF, Hummelshoj L, Keckstein J, Nisolle M, Tanos V, Ulrich UA et al. Recommendations for the Surgical Treatment of Endometriosis. Part 1: Ovarian Endometrioma. *Hum Reprod Open* 2017b;2017:hox016.
- ²¹⁶.Saito, H. Endometriosis and oocyte quality / H. Saito [e.a.] // *Gynecol Obstet Invest*. – 2002. – Vol. 53, No1. – P. 46-51
- ²¹⁷.Seyhan A, Ata B, Uncu G. The Impact of Endometriosis and Its Treatment on Ovarian Reserve. *Semin Reprod Med*. 2015;33:422–428. doi: 10.1055/s-0035-1567820
- ⁹⁴.Shu-Huei, K. Oxidative Damage and Mitochondrial DNA Mutations with Endometriosis / K. Shu-Huei // *Ann NY Acad Sci*. – 2005. – Vol. 1042. – P. 186-194
- ¹⁴⁷.Simoens S, Hummelshoj L, Dunselman G, Brandes I, Dirksen C, D'Hooghe T. Endometriosis cost assessment (the ndoCost study): a cost-of-illness study protocol, *Gynecol Obstet Invest*, 2011, vol. 71 p. 170-176.

³⁶.Robert Schenken, Robert L Barbieri, MD Endometriosis: Clinical features, evaluation, and diagnosis

³⁷.Soo-Young Lee,¹ Yu-Jin Koo,² and Dae-Hyung Lee²:Yeungnam Univ J Med. 2021 Jan; 38(1): 10–18. Published online 2020 Aug 7. doi: [10.12701/yujm.2020.00444](https://doi.org/10.12701/yujm.2020.00444)

¹⁶⁷.Sanchez AM, Viganò P, Somigliana E, Panina-Bordignon P, Vercellini P, Candiani M. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. *Hum Reprod Update*. 2014;20:217–230

¹⁶⁵.Stephansson, O., Kieler, H., Granath, F., and Falconer, H. Endometriosis, assisted reproduction technology, and risk of adverse pregnancy outcome. *Hum Reprod*. 2009; 24: 2341–234

¹⁷⁵.Stochino-Loi, E., Millochau, J. C., Angioni, S., Touleimat, S., Abo, C., Chanavaz-Lacheray, I., & Roman, H. (2019). Relationship between patient age and disease features in a prospective cohort of 1560 women affected by endometriosis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*.

¹⁶⁶.Şükür YE, Özmen B, Yakıştıran B, Atabekoğlu CS, Berker B, Aytaç R, Sönmezer M. Endometrioma surgery is associated with increased risk of subsequent assisted reproductive technology cycle cancellation; a retrospective cohort study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2021 Feb 17;41(2):259-62.

¹⁶⁰.Sanchez AM, Viganò P, Somigliana E, et al. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. *Hum Reprod Update* 2014;20:217–30.

²⁰¹.Słabuszewska-Józwiak A, Ciebiera M, Baran A, et al. Effectiveness of laparoscopic surgeries in treating infertility related to endometriosis. *Ann Agric Environ Med* 2015;22:329–31

²⁰²Sallam, HN, Garcia-Velasco, JA, Dias, S, Arici, A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;1:CD004635.

¹⁴³.Senapati S, Sammel MD, Morse C, Barnhart KT. Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database. *Fertility and sterility*. 2016 Jul 1;106(1):164-71.

²⁸.The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Birmingham, Alabama, USA; Endometriosis and infertility, *Fertility and Sterility*, Volume 81, Issue 5, 2004, Pages 1441-1446, ISSN 0015-028

¹⁹⁹.Tomassetti C, D’Hooghe T. Endometriosis and infertility: Insights into the causal link and management strategies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*.2018 Aug;51:25-33.

¹³¹.Tomassetti C, Geysenbergh B, Meuleman C, et al. External validation of the endometriosis fertility index (EFI) staging system for predicting non-ART pregnancy after endometriosis surgery. *Hum Reprod* 2013;28:1280–8

¹⁰⁰.Treloar SA, Zhen ZZ, Armitage T, Duffy DL, Wicks J, O'Connor DT, Martin NG, Montgomery GW. Association between polymorphisms in the progesterone receptor gene and endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 11:641–647. 1005.

⁹⁵.Troncon JK, Zani AC, Vieira AD, Poli-Neto OB, Nogueira AA, Rosa-E-Silva JC. Endometriosis in a patient with mayer-rokitansky-küster-hauser syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2014;2014:376231. doi: 10.1155/2014/376231. Epub 2014 Dec 30. PMID: 25610677; PMCID: PMC4293785.

¹⁸¹.Taylor HS, Macer ML, Endometriosis and infertility; *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012 Dec;39(4):535-49. doi: 10.1016/j.ogc.2012.10.002.

³¹.Tomassetti C, Vermeulen N, Abrao MS, Einarsson JI, Horne AW, Johnson NP, Lee TT, Missmer S, Petrozza J, Zondervan KT. Endometriosis classification, staging and reporting systems: a review on the road to a universally accepted endometriosis classification. *Human Reproduction Open*. 2021;2021(4):hoab025

¹⁹⁸. Taylor HS, Kotlyar AM;Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations.Flores VA.*Lancet*. 2021 Feb 27;397(10276):839-852. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00389-5.

¹¹⁴.Tempest N., Maclean A., Hapangama D.K. Endometrial stem cell markers: Current concepts and unresolved questions. *Int. J. Mol. Sci*. 2018;19.Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2017

¹³⁴.Tortora G.J., Derrickson B. *Principles of Anatomy and Physiology*. Wiley; Hoboken, NJ, USA: 2011.

⁹.Uncu G, Kasapoglu I, Ozerkan K, Seyhan A, Oral Yilmaztepe A, Ata B. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. *Hum Reprod*. 2013 Aug;28:2140-5

⁴⁶.Vercellini, P, DE Matteis, S, Somigliana, E, Buggio, L, Frattaruolo, MP, Fedele, L. Long-term adjuvant therapy for the prevention of postoperative endometrioma recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92:8-

³³.Nathalie Vermeulen, Mauricio S Abrao, Jon I Einarsson, Andrew W Horne, Neil P Johnson, Ted T M Lee, Stacey Missmer, John Petrozza, Carla Tomassetti .International working group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES; Endometriosis classification

⁹⁰.Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014;10(5):261-75.

⁸⁰.Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P. Theories of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol; Reprod Biol*. 2001 May;96(1):21-34. doi: 10.1016/s0301-2115(00)00405-x. PMID: 11311757.

⁵⁶.Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014; 10: 261–275

¹.Vermeulen N; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022 Feb 26;2022(2):hoac009

¹³².Wellbery C. Diagnosis and treatment of endometriosis. *American Family Physician*. 1999;60(6):1753–176

¹¹⁵.Wang, Li, Jing Sun. “ASPN Is a Potential Biomarker and Associated with Immune Infiltration in Endometriosis” 2022.*Genes* 13, no. 8: 1352

¹⁵³.Warzecha D, Szymusik I, Wielgos M, Pietrzak B. The Impact of Endometriosis on the Quality of Life and the Incidence of Depression–A Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 May 21;17(10):3641. doi: 10.3390/ijerph17103641. PMID: 32455821; PMCID: PMC7277332.

¹⁸⁵. Xie ^{Qi}¹, Hua He², Ya-Hong Wu¹, Lu-Jie Zou¹, ¹ Eutopic endometrium from patients with endometriosis modulates the expression of CD36 and SIRP- α in peritoneal macrophages. *Obstet Gynaecol Res*. 2019 May;45(5):1045-1057. doi: 10.1111/jog.13938. Epub 2019 Mar

⁴⁷.Yovich JL (2020) Understanding Endometriosis: Clarifying Sampson’s Theories with a Personal Perspective. *Med J Obstet Gynecol* 8(1): 1130

⁴⁸.Yang Y, Zhu W, Chen S, et al. Laparoscopic surgery combined with GnRH agonist in endometriosis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2019;29:313–6.

¹⁹⁶. de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet*. 2010 Aug 28;376(9742):730-8. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60490-4

²⁰³.Zeng C, Xu JN, Zhou Y, et al. Reproductive performance after surgery for endometriosis: predictive value of the revised American Fertility Society classification and the endometriosis fertility index. *Gynecol Obstet Invest* 2014;77:180–5

¹³⁶.Zegers-Hochschild F., Adamson G.D., Dyer S., Racowsky C., de Mouzon J., Sokol R., Rienzi L., Sunde A., Schmidt L., Cooke I.D., et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Fertil. Steril*. 2017;108:393–406.

⁴⁰.Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Hum Reprod* 2017;32:1786–1801

¹⁰⁰.Zondervan KT, Treloar SA, Lin J, Weeks DE, Nyholt DR, Mangion J, MacKay IJ, Cardon L, Martin NG, Kennedy, Montgomery GW, Study Group Significant evidence of one or more susceptibility loci for endometriosis with near-Mendelian autosomal inheritance on chromosome 7p13-15. Hum Reprod. 2007;22:717–728

¹³³.Zondervan K.T.; Cardon L.R. , Kennedy; What S.H. makes a good case-control study? Design issues for complex traits such as endometriosisHum Reprod, 17 (2002), pp. 1415-1423

¹⁴⁰.Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. NEnglJMed 2020;382:1244–1256.

¹⁰².Девятова Екатерина Александровна, Цатурова Кристина Ашотовна, Эсмурзиева Зарета Исропиловна, & Вартанян Эмма Врамовна (2015). Эндометриоз. Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения, (3 (9)), 91-100.

¹⁶.Корсак, В.С. Эндометриоз и ВРТ (обзор литературы) / В.С. Корсак, О.Е. Васильева, Э.В. Исакова // Проблемы репродукции [Электронный ресурс]. – 2006. – No 3.

¹⁵.Марченко Л. А. Современный взгляд на отдельные аспекты эндометриоза (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2011. 17 (1): 77-85.

¹⁴⁴.Волков, Н.И. Патогенез бесплодия при наружном генитальном эндометриозе / Н.И. Волков // Проблемы репродукции. – 1999. – No 2. – С. 56-58

¹⁴⁵.Смирнова, И. В., Бресский, А. Г., & Лысенко, О. В. (2011). Эндометриоз-ассоциированное бесплодие. Охрана материнства и детства, (1-17), 63-63.

¹⁴⁶.Скакова, Р. С. (2009). Бесплодие при генитальном эндометриозе. Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины, 42.

¹⁰¹.Унанян, А. Л. (2010). Эндометриоз и репродуктивное здоровье женщин. Акушерство, гинекология и репродукция, 4 (3), 6-11.

¹⁴² Harada T, Kubota T, Aso T. Usefulness of CA19-9 versus CA125 for the diagnosis of endometriosis. Fertil Steril. 2002 Oct;78(4):733-9. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03328-9. PMID: 12372448

¹⁴⁸ „ენდომეტრიოზის დიაგნოსტიკა და მკურნალობა“ პროტოკოლი; მიღებულია „კლინიკური პრაქტიკის ეროვნული რეკომენდაციებისა (გაიდლაინები) და დაავადებათა მართვის სახელმწიფო სტანდარტების (პროტოკოლები) შემუშავების, შეფასების და დანერგვის ეროვნული საბჭოს“ 2014 წლის 23 ივნისის N5 სხდომის გადაწყვეტილების შესაბამისად

VIII გამოქვეყნებული ნაშრომების სია

- Lela Iremadze; Arsen Gvenetadze, M;Gegechkori; Translational and Clinical Endometrium or embryo quality in minimal or mild endometriosis - related infertility ; Medicine-Georgian Medical Journal, Vol 4, No2 (2017);
- Lela Iremadze; Arsen Gvenetadze, Vasilios Tanos: „Pregnancy rate after laparoscopic treatment in patients with minimal or mild endometriosis; 4,5 years experience, Experimental and Clinical Medicine 2017, N5;
- Lela Iremadze; Lela Tandashvili, Ia Taboridze;Arsen Gvenetadze, Vasilios Tanos; „ Correlation Between the Length of Fallopian Tube and Genital Endometriosis in Infertile Patients –Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology.
- Lela Tandashvili; Arsen Gvenetadze, Lela Iremadze, Vasilios Tanos; „Neonata Uterine Bleeding as a precursors to endometriosis in adulthood”; African Journal of Reproductive Health August 2022; 26 (8):88;

IX მოხსენებები ადგილობრივ და საერთაშორისო კონფერენციებზე

- Colloquiums of the Faculty of Medicine of the Tbilisi State University (TSU) (2017)
- Congress of the European Society of Gynecological Endoscopy (ESGE). Poster presentation, topic: “Pregnancy rate after laparoscopic treatment in patients with minimal or mild endometriosis. 3.5 years of clinical experience”. Antalya, Turkey, 2017;
- Congress of the European Society of Gynecological Endoscopy (ESGE). Poster presentation, topic: “Pregnancy rate after laparoscopic treatment in patients with minimal or mild endometriosis. 4.5 years of clinical experience”. Vienna, Austria, 2018;
- Congress of the European Society of Gynecological Endoscopy (ESGE). Poster presentation, topic: “Pregnancy rate after laparoscopic treatment in patients with minimal or mild endometriosis. 5.5 years of clinical experience”. Budapest, Hungary, 2019;
- Conference dedicated to the 100th anniversary of TSU - Human reproduction and assisted reproductive technologies, 2018.
 - Topic: “Pregnancy rate after laparoscopic treatment of minimal and mild endometriosis”.
- Poster presentation at the 19th World Congress on Human Reproduction.
 - Topic: “Pregnancy rate after laparoscopic treatment in patients with minimal or mild endometriosis”. 2023, Venice, Italy.

დანართი X

1.1 კლინიკის ადგილობრივი ეთიკური კომისიის ნებართვა სადისერტაციო ნაშრომის შესრულების შესახებ. იხ. თანდართული დოკუმენტის სახით

1.2 პაციენტის კლინიკური შემთხვევის აღწერა