



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Klinikinės medicinos instituto Akušerijos ir ginekologijos klinika

Rusnė Jakutytė, IV kursas, 5 grupė

VIENTISŪJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Gilioji endometrioze ir nevaisingumas. Klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga

Deep Endometriosis and Infertility. A Clinical Case and Literature Review

Darbo vadovas

Dr. Viktorija Žitkutė

Katedros ar klinikos
vadovas

Prof. Dr. Diana Ramašauskaitė

Vilnius, 2025

Studento elektroninio pašto adresas:
rusne.jakutyte@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA.....	3
SUMMARY	4
SANTRUMPOS	5
SĄVOKOS.....	7
ĮVADAS.....	8
METODAI.....	9
1. LITERATŪROS APŽVALGA	9
1.1. KLASIFIKACIJA	10
1.2. EPIDEMIOLOGIJA	13
1.3. ETIOLOGIJA	13
1.4. PATOLOGINĖ FIZIOLOGIJA	15
1.5. KLINIKINIAI POŽYMAI.....	19
1.6. DIAGNOSTIKA	20
1.7. GYDYMAS	28
1.8. VAISINGUMAS IR NĖŠTUMAS	31
2. KLINIKINIS ATVEJIS.....	34
3. APTARIMAS.....	35
IŠVADOS	38
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	40

SANTRAUKA

Endometrioziinių ląstelių augimas ir proliferacija už gimdos ribų, pažeidžianti gilesnius po pilvaplėve esančius audinius, yra apibrėžiama kaip gilioji endometriozė (GE). Ligai dažnai būdingi ir nespecifiniai simptomai, apsunkinantys jos diagnostiką. Taip pat sergančios moterys dažnai skundžiasi nevaisingumu, kuris būdingas endometriozei, tačiau jo ryšys su giliają jos forma dar nėra iki galo aiškus.

Šio darbo tikslas - apžvelgti literatūrą apie giliosios endometriozių epidemiologiją, patogenezę, patologinę fiziologiją, klinikinį pasireiškimą, diagnostiką bei jos gydymą, aprašyti šia liga sergančios pacientės klinikinį atvejį ir įvertinti ligos ryšį su nevaisingumu. GE paplitimas bendroje moterų populiacijoje siekia nuo 1% iki 6,4%, o iš sergančiųjų endometrioze ši ligos forma paplitusi apie 20%. Pagrindinės endometriozių klasifikacijos sistemos: Amerikos reprodukcinės medicinos draugijos (rASRM) klasifikacija, ENZIAN klasifikacija, endometriozių vaisingumo indeksas (EFI) ir Amerikos ginekologų laparoskopuotojų asociacijos (AAGL) klasifikacija. Ligos patogenezė remiasi keletu teorijų: celominės metaplazijos teorija, retrogradinių menstruacijų teorija, išplitimas krauju ar limfa, lemiamą defektų vaisiaus organogenezėje, susijusi su gerybiniu augliu, kilusiu iš Douglaso maišelio. Taip pat GE turi žymų genetinį pagrindimą, o jos etiologiją lemia daugybė įvairių faktorių. Aprašomi trys skirtingi ligos fenotipai: kiaušidžių endometrioma, paviršinė pilvaplėvės endometriozė ir gilioji infiltruojanti endometriozė. Histologiškai GE būtų galima išskirti į gerai diferencijuotą liaukinę, gryną stromos ar gryną liaukinę arba mišrios diferenciacijos bei gryną nediferencijuotą liaukinę struktūrą. Ligos patogenezėje dalyvauja daugybė įvairiausių faktorių, pagrindiniai iš jų - priklausomybė nuo estrogenų ir atsparumas progesteronui. Gilioji endometriozė gali lemti nevaisingumą, nuovargį, dismenorėją, dispareuniją, virškinimo ar šlapimo trakto problemas, dubens, apatinės pilvo dalies, nugaros bei galvos skausmą. Diagnostikoje pirmos eilės vaizdinis tyrimas - transvaginalinė echoskopija (TVE), antros eilės priešoperacinės diagnostikos metodas – magnetinio rezonanso tomografija (MRT), o auksinis diagnostikos standartas - laparoskopinis tyrimas su histologiniu pažeidimų įvertinimu. Pagrindiniai GE gydymo metodai apima medikamentinę terapiją ir chirurginį pažeidimų pašalinimą. Nevaisingumui gydyti yra taikomi dirbtinio apvaisinimo metodai, dažniausiai in vitro fertilizacija (IVF).

Pateikiamas 28 metų pacientės klinikinis atvejis. Moteris kreipėsi į gydytoją akušerę-ginekologę dėl nevaisingumo, kuris tęsiasi 4 metus. Iš anamnezės žinoma, jog buvo atlikta laparoskopinė dešinės kiaušidės cistektomija, dubens organų magnetinio rezonanso tomografija ir laparoskopinė tiesiosios žarnos rezekcija, kiaušidžių cistų pašalinimas, makšties skliauto ekskizija. Pacientės partneriui nustatyta astenospermija. Konsultacijos metu TVE patologijos nestebima, kraujyje nustatytas anti-Müllerio hormonų žemiau normos ribos. Esant poros nevaisingumui

indikuojamas IVF/ICSI. Pagalbinio apvaisinimo metu buvo taikomas antagonistų protokolas, pacientė stimuliuota alfa gonadotropinais 300 TV, taikyta 10 stimuliacijos dienų. Atlikus kiaušidžių punkcija gauta 12 kiaušialąsčių, o taikant IVF metodą apsivaisino 10, iš kurių susiformavo 3 blastocistos. 3-ią parą po procedūros į gimdą perkeltas 1 embrionas, tačiau pacientei pastoti nepavyko. Vėliau, po 2 mėnesių moteriai buvo perkelti 2 šaltyti embrionai, tačiau pacientė nepastojo. Pakartotinai dėl pagalbinio apvaisinimo procedūros pora daugiau nesikreipė.

Raktažodžiai: gilioji endometriozė; nevaisingumas; nėštumas; IVF; laparoskopinė operacija; TVE; MRT.

SUMMARY

The growth and proliferation of endometriotic cells outside the uterus, affecting deeper tissues under the peritoneum, is defined as deep endometriosis (DE). The disease is often characterized by nonspecific symptoms, which complicate its diagnosis. Also, women with endometriosis often complain of infertility, which is characteristic of endometriosis, but its relationship with DE is unclear.

The aim of this work is to review the literature on the epidemiology, pathogenesis, pathophysiology, clinical manifestations, diagnostics and treatment of deep endometriosis, to describe a clinical case of a patient with this disease and to determine the link between the disease and infertility. The prevalence of deep endometriosis in the general female population ranges from 1% to 6.4%, and among those with endometriosis, this form of the disease is about 20%. The main classification systems for endometriosis are the American Society for Reproductive Medicine (rASRM) classification, the ENZIAN classification, the Endometriosis Fertility Index (EFI) and the American Association of Gynecological Laparoscopists (AAGL) classification. The pathogenesis of the disease is based on several theories: the theory of coelomic metaplasia, the theory of retrograde menstruation, the spreading by blood or lymph, determined by defects in fetal organogenesis or associated with a benign tumor originating from the pouch of Douglas. Deep endometriosis also has a significant genetic basis, and its etiology is determined by many different factors. Three different phenotypes of the disease have been described: ovarian endometrioma, superficial peritoneal endometriosis, and deep infiltrating endometriosis. Histologically, this disease can be divided into well-differentiated glandular, pure stromal or pure glandular or mixed differentiation, and pure undifferentiated glandular structure. Many different factors are involved in the pathogenesis of the disease, the main of which are estrogen dependence and progesterone resistance. Deep endometriosis can lead to infertility, fatigue, dysmenorrhea, dyspareunia, digestive or urinary tract

problems, pelvic, lower abdominal, back, and headache. The first-line diagnostic imaging method is transvaginal sonography (TVS), the second-line preoperative diagnostic method is magnetic resonance imaging (MRI), and the gold standard of diagnosis is laparoscopic examination with histological assessment of lesions. The main methods of deep endometriosis treatment include drug therapy and surgical removal of lesions. Artificial insemination methods are used to treat infertility, mainly in vitro fertilization (IVF).

A clinical case of a 28-year-old patient is presented. The woman consulted an obstetrician-gynecologist due to infertility, which has lasted for 4 years. From the anamnesis it is known that laparoscopic cystectomy of the right ovary, magnetic resonance imaging of the pelvic organs and laparoscopic rectal resection, removal of ovarian cysts, excision of the vaginal vault were performed. The patient's partner was diagnosed with asthenospermia. During the consultation, no pathology was observed in transvaginal ultrasound, anti-Mullerian hormone was determined in the blood below the normal limit. In case of infertility of the couple, IVF/ICSI is indicated. During assisted fertilization, an antagonist protocol was applied, the patient was stimulated with alpha gonadotropins 300 IU, and stimulation was applied for 10 days. After ovarian puncture, 12 eggs were obtained, and using the IVF method, 10 were fertilized, of which 3 blastocysts were formed. On the 3rd day after the procedure, 1 embryo was transferred to the uterus, but the patient failed to become pregnant. Later, after 2 months, 2 frozen embryos were transferred to the woman, but the patient did not become pregnant. The couple did not apply for the assisted fertilization procedure again.

Keywords: deep endometriosis; infertility; pregnancy; IVF; laparoscopic surgery; TVS; MRI.

SANTRUMPOS

AAGL - the American Association of Gynecologic Laparoscopists - Amerikos ginekologų laparoskopuotojų asociacija.

AFC – an antral follicle count – antrinių folikulų skaičius.

AI - aromatazės inhibitorius.

AMH – anti-Müllerian hormone.

ARID1A - AT-Rich interactive domain-containing protein 1A gene - AT apstaus interaktyvaus srityje turinčio baltymo 1A genas.

ATPO - antikūnai prieš skydliaukės peroksidazę.

COC – combined oral contraceptives - kombinuoti geriamieji kontraceptikai.

DCBE - dvigubo kontrasto bario klizma.

E – estrogenas.

EFI - the endometriosis fertility index - endometrioziės vaisingumo indeksas.

ER - estrogeno receptoriai.

ESHRE - Europos žmogaus reprodukcijos ir embriologijos draugija.

GE – gilioji endometrioziė; DE – deep endometriosis.

GIE – gilioji infiltruojančioji endometrioziė.

GnRH - gonadotropiną atpalaiduojantis hormonas.

ICSI – intracellular sperm injection - intraląstelinė spermos injekcija.

IVF – in vitro fertilization - in vitro apvaisinimas.

KE - kiaušidžių endometrioma.

KT – kompiuterinė tomografija.

KRAS - Kirsten rat sarcoma virus gene - Kirsten žiurkės sarkomos viruso genas.

MDCT - multidetector computed tomography– multidetektinė kompiuterinė tomografija.

MDCT-e - multidetektinės kompiuterinės tomografijos enteroklizė.

MMP - matricos metaloproteinazės.

m(PEA/PLD) - komikronizuotas palmitoiletiolanomidas/polidatinas.

MRT – magnetinio rezonanso tomografija; MRI – magnetic resonance imaging.

MRT-e - magnetinio rezonanso tomografijos enteroklizė

P – progesteronas.

PGT - preimplantacinis genetinis tyrimas.

POD – Pouch of Douglas – Douglaso maišelis.

PPE - paviršinė pilvaplėvės endometrioziė.

PR - progesterono receptoriai.

PTEN - phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 gene - fosfatazės ir tenzino homologo 10-oje chromosomoje genas.

RASRM - the revised American Society for Reproductive Medicine - Amerikos reprodukcinės medicinos draugija.

ROS – reactive oxygen species – reaktyvūs deguonies radikalai.

RVS – rektovaginalinė sritis.

SERM - selektyvūs estrogeno receptorių modulatoriai.

SPRM - selektyvūs progesterono receptorių modulatoriai.

TTH – tiotropinis hormonas/tiropinas; TSH – thyrotropin-releasing hormone.

TUR - transuretrinė rezekcija.

TVE – transvaginalinė echoskopija; TVS - transvaginal sonography.

um-PEA – ultramikronizuotas palmitoiletiolamilamidas.
USL - uterosacral ligaments - gimdos-kryžmens raiščiai.
VEGF - vascular endothelial growth factor – kraujagyslinis endotelio augimo faktorius.
VULSK – Vilniaus Universiteto ligoninės Santaros klinikos.

SĄVOKOS

Adenomiozė – endometriumo invaziją į raumeninį gimdos sluoksnį.
Angiogenezė – kraujagyslių formacija iš jau esančių kraujagyslinių struktūrų.
Anteflexio – gimdos pasvirimas į priekį link pilvo sienos.
Apvalieji raiščiai - fibromuskulinė struktūra, besitęsianti nuo priekinės šoninės gimdos dugno dalies iki vidinio kirkšnies žiedo ir baigiasi didžiosiomis lytinėmis lūpomis.
Celomas – besiformuojančiame embrione mezoderma išklota ertmė tarp žarnyno ir išorinės kūno sienelės.
Cistektomija – kiaušidės cistos pašalinimo operacija.
Dischezija – skausmingas tuštinimasis.
Dismenorėja – skausmingos mėnesinės.
Dispareunija – skausmingas lytinis aktas.
Dizurija – skausmingas šlapinimasis.
Douglaso maišelis (tiesiosios žarnos-gimdos maišelis) – pilvaplėvės raukšlė (įduba) tarp tiesiosios žarnos ir užpakalinės gimdos sienelės.
Endometriumas – vidinis epitelinis gimdą išklojantis sluoksnis.
Estrogenas – lytinis hormonas, atsakingas už moters reprodukcinės sistemos vystymąsi ir reguliavimą bei antrinius lytiniu požymius.
Gimdos-kryžmens raiščiai – fibromuskulinė struktūra, jungianti gimdos kaklelį su kryžkauliu.
Hematurija – kraujo atsiradimas šlapime,
Hidroureteronefroze – inkstų iš šlapimtakių išsiplėtimas.
ICSI – dirbtinio apvaisinimo metodas, naudojamas papildomai su IVF, kurio metu vienas spermatozoidas yra įterpiamas į kiaušinėlį.
IVF – dirbtinio apvaisinimo metodas, kurio metu in vitro vyksta kiaušinėlių apvaisinimas spermatozoidais.
Kombinuotini oraliniai kontraceptikai – hormoniniai kontraceptikai, susidedantys iš progesterono ir estrogeno.
Neovaskuliarizacija – naujų kraujagyslinių struktūrų susidarymas, apimantis angiogenezę ir vaskulogenezę.

Parametriumas – skaidulinis ir riebalinis jungiamasis audinys dengiantis gimdą.
Preimplantacinis genetinis tyrimas – genetinis embriono, augančio in vitro, ištirimas.
Progesteronas – lytinis, geltonkūnio išskiriamas, hormonas, skatinantis gimdą pasiruošti nėštumui.
Progestinas – sintetinė progesterono forma
Rektovaginalinė pertvara – fascija, skirianti gimdą ir tiesiąją žarną.
Retrocervikalinė sritis – erdvė už užpakalinės gimdos sienelės
Retroflexio – žymus gimdos pasvirimas atgal link tiesiosios žarnos.
Retrogradinės menstruacijos – mėnesinių tekėjimas aukštyn per kiaušintakius į dubens ertmę.
Retroversio – gimdos pasvirimas atgal link stuburo.
Torus uterinum – užpakalinės gimdos pusės sustorėjimas, kur susijungia abu gimdos-kryžmens raiščiai.
Vezikouterinis maišelis – pilvaplovės raukšlė tarp priekinės gimdos dalies ir šlapimo pūslės.

IVADAS

Endometriozę XIX amžiaus viduryje pirmą kartą aprašė T. Cullen, kuris paminėjo 10 skirtingų dubens vietų, kuriose nustatė gimdos gleivinės audinį, o pastarąjį identifikavus rektovaginalinėje pertvaroje, jis tai pavadino rektovaginaline adenomioma (1). Meyer ir Gruenwald teigimu, gimdos gleivinės augimą už jos ribų lėmė metaplazija, tačiau metams bėgant buvo pasiūlyta vis daugiau įvairesnių endometriožės patogenezės teorijų. John A. Sampson buvo pirmasis, kuris sugalvojo endometriožės pavadinimą, kadangi operuodamas moteris menstruacijų metu pastebėjo kraujuojančius pažeidimus ir taip įrodė, kad audinys už gimdos ribų yra kilęs iš endometriumo (2). Šis autorius nustatė, jog endometriumo ląstelių buvimą už gimdos ribų lėmė menstruacijų metu atsidalinančio ir kiaušintakiais regurgituojančio endometriozinio audinio išplitimas. O dešimtojo dešimtmečio pabaigoje pradėta diagnozuoti ir giliają endometriozę.

Endometrioziinių ląstelių augimas ir proliferacija už gimdos ribų, pažeidžianti gilesnius po pilvaplovę esančius audinius, tokius kaip rektosigminę gaubtinę žarną, rektovaginalinę pertvarą, retrocervikalinę sritį, šlapimo pūslę, šlapimtakių, makšties sienelę, gimdos-kryžmens ir apvaliuosius raiščius bei vezikouterininį ir Douglaso maišelius ir lemianti lėtinį dubens skausmą, dismenorėją, dispareuniją, yra apibrėžiama kaip gilioji endometriožė (3). Labai įdomu, jog GE būdingi simptomai dažnai yra nespecifiniai ir siejami su kitomis sistemomis – virškinimo ar šlapimo trakto problemomis, o tai labai apsunkina šios ligos diagnostiką. Taip pat svarbu, jog sergančios moterys dažnai skundžiasi nevaisingumu, kuris būdingas endometriozei, tačiau jo ryšys su GE nėra aiškus. Šios ligos simptomų sunkumas dažnai lemia prastą moterų gyvenimo kokybę, trikdo jų psichosocialinę gerovę bei romantinius santykius. Būtent dėl nespecifinių ligos simptomų,

jų diagnozavimas gali užtrukti ne vienerius metus, kurių eigoje liga progresuoja.

Mokslininkai pateikia skirtingus statistinius duomenis apie GE paplitimą. Vienuose šaltiniuose apskaičiuota, kad ligos paplitimas moterims, sergančioms endometrioze, siekia 20% (4). Kiti autoriai apskaičiavo giliaios endometriozės paplitimą, kuris siekė 6,4% vaisingo amžiaus moterų populiacijoje ir 34,2% toms, kurios kenčia nuo dubens skausmo (5). Stebima, jog ligos paplitimas per pastaruosius 20 metų sparčiai auga.

Taigi, gilioji endometrioze yra ganėtinai nauja liga, tačiau labai svarbi ir aktuali, kadangi jos paplitimas sparčiai auga, o nors ir šiais laikais esama įvairiausių diagnostikos bei gydymo metodų, jos diagnozavimas išlieka sudėtingas ir uždelstas dėl sunkios ir nespecifinės simptomatikos, o su GE susijęs nevaisingumas kelia reikšmingas socialines ir psichologines problemas moters gyvenime. Dėl to labai svarbu įsigilinti į ligos klinikinę išraišką, anksti pastebėti ir susieti išsakomus simptomus bei pradėti gydymą, norint pagerinti moterų gyvenimo kokybę.

Šio darbo tikslas – apžvelgti literatūrą apie giliaios endometriozės epidemiologiją, patogenezę, patologinę fiziologiją, klinikinį pasireiškimą, diagnostiką bei jos gydymą, aprašyti šia liga sergančios pacientės klinikinį atvejį ir įvertinti ligos ryšį su nevaisingumu.

METODAI

Mokslinės literatūros paieška atlikta anglų kalba elektroninėje PubMed sistemoje naudojant Medical Subject Headings (MeSH), vartojant paieškos žodžius “deep” arba “invasive” arba “infiltrative” kartu su “endometriosis” ar “endometriotic” ir su “fertility” ar “infertility” bei Google Scholar elektroninėje duomenų bazėje naudojant minėtus paieškos žodžius. Iš mokslinės literatūros šaltinių atrinktos temą atitinkančios mokslinių tyrimų apžvalgos, klinikiniai atvejai, straipsniai publikuoti anglų kalba. Iš viso mokslinės literatūros apžvalgai panaudota 69 literatūros šaltiniai, publikuoti nuo 2014 m. sausio mėn.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

Gilioji endometrioze yra viena iš endometriozės rūšių, tai lėtinė, dažnai progresuojanti, uždegiminė, nuo estrogenų priklausoma liga, kuriai būdingas endometriumo audinio augimas už gimdos ribų (3). Kai kurie autoriai mano, jog ši liga turėtų būti patologiškai apibrėžiama kaip išorinė adenomiozė. GE taip pat yra laikoma agresyviausia endometriozės forma (6). Gilioji endometrioze, kitaip nei kitos ligos rūšys, pažeidžia ne tik pilvaplėvę, tačiau prasiskverbia ir pažeidžia gilesnius audinius, tokius kaip žarnyną, šlapimo takus, gimdos-kryžmens ar apvaliuosius raiščius (3). Vieni autoriai ją aprašo kaip endometriozę, infiltruojančią pilvaplėvę > 5 mm, tačiau pagal neseniai atliktą Cochrane metaanalizę, liga turėtų būti apibrėžiama kaip fibrozinė ir

raumeninė organų ir anatominių struktūrų, turinčių endometrinio audinio, infiltracija žemiau pilvaplovės nepaisant pažeidimo gilumo (7).

Gilioji endometriozė šiuo metu yra viena labiausiai aptarinėjamų ligų. Remiantis atsitiktinių imčių tyrimais su placebo, endometriozė sukelia lėtinio dubens skausmo simptomus daugiau nei pusėje patvirtintų atvejų (3). Tačiau labai svarbu suprasti, jog ši liga apima ne tik ginekologinius sutrikimus, o paliečia ir daugybę kitų organizmo sistemų. Nors endometriozė pirmą kartą aprašyta buvo jau 1860 m., tačiau šios būklės diagnozavimas dar vis išlieka dideliu iššūkiu. Vidutiniškai ligą diagnozuoti užtrunka apie 7–9 metus būtent dėl jos nespecifinių simptomų, kurie dažnai priskiriami kitoms ligoms. Šią problemą sunkina ir nepakankamos įvairių specialybių gydytojų žinios apie endometriozę, kadangi pacientai dažnai kreipiasi į kitų sričių specialistus, dėl kamuojančių ligos nespecifinių simptomų.

1.1. KLASIFIKACIJA

Deja, tačiau endometriozės klasifikacijoje dar vis nėra išskirto auksinio standarto, dėl ko apsunkėja jos diagnostika ir gydymo strategijos pasirinkimas, o esamų klasifikacijų nauda yra ginčytina. Klinikinės endometriozės išraiškos yra įvairios, o ryšys tarp simptomų ir ligos sunkumo yra dviprasmiškas. Taigi, yra keletas pagrindinių endometriozės klasifikacijos sistemų: Amerikos reprodukcinės medicinos draugijos klasifikacija, ENZIAN klasifikacija, endometriozės vaisingumo indeksas ir Amerikos ginekologų laparoskopuotojų asociacijos klasifikacija (8).

Amerikos reprodukcinės medicinos draugijos klasifikacija endometriozę skirsto į keturias stadijas: I (nuo 1 iki 5 balų, minimali), II (nuo 6 iki 15 balų, lengva), III (nuo 16 iki 40 balų, vidutinė) ir IV (> 40 balų, sunki), o pažeidimus - į paviršinius ir giliuosius. Tokia sistema yra naudojama visame pasaulyje bei padeda specialistams suprantamai paaiškinti endometriozės stadiją savo pacientams. Tačiau pastebėta keletas trūkumų: pirmiausia, skirtumas tarp histologiškai patvirtintos endometriozės ir vizualiai diagnozuotos stadijos, kadangi klasifikuojant ją vizualiai, tam tikri nežymūs pažeidimai gali būti praleisti ir nepastebėti, nors histologiškai liga būtų patvirtinta. Taip pat, ligos stadijos klasifikacija labai skiriasi priklausomai nuo ją vertinančio specialistų kiekio. Be to, Vercellini et al. tyrimo duomenimis stebima, kad skausmo ir nevaisingumo sunkumas nekoreliuoja su rASRM stadija, o tik endometrioziniai pažeidimai makštyje buvo susiję su sunkia giliaja dispareunija (8). Taip pat pastebėta, jog nėštumo dažnis sergant IV stadijos endometrioze šiek tiek sumažėja, tačiau nepastebėta jokio reikšmingo skirtumo tarp skirtingų stadijų. Labai svarbu pridėti, jog rASRM klasifikacijoje neatsižvelgiama į giliai infiltruojančios endometriozės (GIE) buvimą tokiose vietose, kaip gimdos-kryžmens raiščiai, šlapimo pūslė, makštis ir žarnynas.

Todėl, siekiant pagerinti giliosios endometrioze klasifikaciją retroperitoninėse struktūrose, buvo sukurta ENZIAN klasifikacija.

ENZIAN balas, kaip ir rASRM klasifikacija, yra nustatomas pagal operacijos metu rastą endometrioze išplitimą. ENZIAN klasifikacija buvo supaprastinta retroperitonines struktūras padalijant į tris skyrius: užpakalinė gimdos dalis buvo padalinta į A skyrių, kurį sudaro rektovaginalinė pertvara ir makštis, B skyrių, susidedantį iš gimdos-kryžmens raiščio ir dubens sienos, bei skyrių C, kurį sudaro sigminė gaubtinė ir tiesioji žarna. Šioje klasifikacijoje, 1 laipsnio pažeidimo sunkumas yra < 1 cm, 2 laipsnio - 1–3 cm invaziškumas, o 3 laipsnio atveju invaziškumas siekia > 3 cm. Klasifikacijoje raidė „E“ rodo endometrioze auglio būvimą. Skaičius, einantis po raidės „E“, rodo pažeidimo dydį, o po skaičiaus esanti mažoji raidė nurodo pažeistą sritį. Dvi mažosios raidės parodo dvipusę ligą. Endometrioze invazija į kitus dubens ertmės bei tolimuosius organus nurodoma taip: „FA“ reiškia adenomiozę, „FB“ – nurodo šlapimo pūslės pažeidimą, „FU“ – reiškia šlapimtakio pakenkimą, „FO“ nurodo kitų vietų pažeidimą, o „FI“ – endometriozinį žarnyno pakenkimą. Priekinę dalį sudaro šlapimo pūslės (vezikulinė) siena, o medialinę (vidurinę) – gimda ir kiaušidės. Būtent ENZIAN klasifikacija padeda detalai apibūdinti retroperitonines struktūras, kadangi kiekvieno laipsnio pažeidimas yra dar padalijamas į 3 skirsnius, taigi atsiranda galimybė aprašyti kiekvieno iš jų, o tuo pačiu ir diafragminių bei šlapimtakio pažeidimų sunkumo apimtį. Taip pat, ši klasifikacija gali būti nustatoma naudojant vaizdinius tyrimus ir būti panaudojama operacijų planavime. Tyrimuose pastebėta, kad naudojant MRT ir remiantis ENZIAN klasifikacija galima nustatyti ligos apimtį prieš operaciją, o tai ir leidžia atitinkamai suplanuoti chirurginį gydymą. Di Paola et al. retrospektyvių tyrimų duomenimis, ENZIAN sistemos rezultatų tikslumas naudojant MRT siekė 95% su maža klaidingai neigiamų atsakymų tikimybe, siekiančia vos 4% (9). Taip pat svarbu pabrėžti, jog ligos lokalizacija ir apimtis yra susiję su išsakomais simptomais ir jų sunkumu. Tačiau ir ENZIAN klasifikacija turi keletą trūkumų. Pirmiausia, ji nėra naudojama ir pripažinta visame pasaulyje, o daugiausia paplitusi tarp vokiškai kalbančių šalių. Taip pat, ši sistema yra sunkiai suprantama pacientams dėl sudėtingo ligos stadijavimo bei nepakankamų žinių apie pilvo anatomiją. Trečia, ši klasifikacija gali būti netiksli, jei giliosios endometrioze pažeidimai nebus pilnai pašalinti operacijos metu ar jei bus atliekami tik vaizdiniai tyrimai be chirurginės intervencijos. Be to, nėra pakankamai tyrimų, įrodančių ENZIAN sistemos naudą remiantis vaizdinių tyrimų atsakymais – reikalingi tolimesni ištyrimai norint išsiaiškinti šios priešoperacinės klasifikacijos panaudojimą, siekiant įvertinti operacinio gydymo galimybę bei pilnos rezekcijos tikimybę.

EFI klasifikacijos sistema yra naudojama norint nustatyti nėštumo dažnį pacientėms, sergančioms chirurgiškai patvirtinta endometrioze ir nebandžiusioms pastoti taikant IVF (8). Ši sistema atspindi tokius anamnezės veiksnius kaip amžius, nevaisingumo trukmė ir ankstesni

nėštumai. Nėštumui įvykti labai svarbus tinkamas kiaušintakių, fimbrijų bei kiaušidžių funkcionalumas. Tinkamą embriono implantaciją gimdoje, jos galimybę sudaryti ankstyvą tinkamą embrionui aplinką bei kiaušintakių galimybę teisingai priimti kiaušinėlių nusako funkcionalumo balas. Įvertinus kiekvienos pusės kiaušidės, kiaušintakio ir fimbrijos funkciją ir sudedant kairės ir dešinės pusių mažiausius balus yra nustatomas žemiausias balas. Šiuos balus nustato chirurgas, o jie svyruoja nuo 1 iki 4: 0 balų nurodo nebuvimą ar nefunkcionavimą, 1 balas parodo sunkų sutrikimą, 2 balai reiškia vidutinio sunkumo disfunkciją, 3 balai rodo lengvą sutrikimą, o 4 balai – normalią funkciją. Į sistemą įtraukiamas ne tik mažiausias funkcionalumo balas, tačiau ir rASRM balų suma bei rASRM endometrioziinių pažeidimų balai. Galiausiai, EFI balas gaunamas sudėjus pacienčių anamnezės balus su chirurginiais balais, o rezultatas svyruoja nuo 0 iki 10 balų - 10 nurodo geriausią prognozę, o 0 – blogiausią. Ši sistema daug geriau atspindi nėštumo dažnį nei rASRM. Tačiau, kaip ir kiekviena sistema, EFI klasifikacija taip pat turi savo trūkumų. Pirmiausia, ši sistema neturi ryšio su skausmu. Taip pat, kadangi mažiausias funkcionalumo balas yra įvertinamas subjektyviai, galutinis balas gali kisti priklausomai nuo vertinančio chirurgo. Be to, EFI sistema yra daug sudėtingesnė nei rASRM ar ENZIAN klasifikacijos, kadangi naudojami įvairiausių kategorijų balų įtraukimas ir skaičiavimai.

Amerikos ginekologų laparoskopuotojų asociacijos sistemoje operacinio gydymo sudėtingumas buvo suskirstytas į keturis lygius: 1-asis lygis – atliekama paviršinių endometrioziinių implantų ir paprastų plonų avaskulinių sąaugų ekscizija ar išdžiovinimas (desikacija); 2-asis lygis – atliekamas kiaušidžių endometriomų pašalinimas, apendektomija, giliosios endometriožės, nepažeidžiančios makšties, šlapimo pūslės (nenaudojant siūlių), žarnyno ar šlapimtakių, šalinimas; stebimos tankios, žarnyno ir (arba) šlapimtakio neįtraukančios, sąaugos; 3-iasis lygis – tankios, žarnyną ir (arba) šlapimtakį įtraukančios sąaugos, atliekama šlapimo pūslės operacija, kuriai reikalingos siūlės, taip pat ureterolizė ir žarnyno operacija be rezekcijos (nugramdymo); 4-asis lygis – atliekama žarnyno rezekcija su anastomozėmis jungiančiomis vieną galą su kitu, šlapimtakio reimplantacija arba anastomozė. 2012 m. buvo patvirtinta, jog AALG klasifikacija turi ryšį su skausmu, nevaisingumu ir operaciniu sudėtingumu, tačiau vis dar nėra galutinai paskelbta ir pripažinta.

Taip pat svarbu paminėti, jog 2011 m. Koninckx et al. tyrimo duomenimis, pasiūlyta endometriožę skirstyti į subtilią, tipinę, giliają, adenomiotinę ir pilvaplėvės kišenių pažeidimus (8). Tačiau ir ši sistema nėra plačiai priimama ir patvirtinta.

Kiekviena iš minėtų endometriožės klasifikacijų turi savo privalumus ir trūkumus, tačiau svarbiausia, jog visos turi prastą koreliaciją su simptomatika. Pacienčių išsakomi ir stebimi simptomai ir jų sunkumas priklauso nuo pažeistos vietos, invazijos gylio, ir ligos išplitimo. Taigi, norint, kad ligos klasifikacija tiksliai atspindėtų simptomus, ligos išplitimą bei nulemtų gydymo

strategiją, labai svarbu atrasti optimalią sistemą, kuri tuo pačiu padėtų prognozuoti ligos stadiją ir klinikinę prognozę neįtraukiant operacinių procedūrų.

1.2. EPIDEMIOLOGIJA

Endometrioze yra plačiai paplitusi liga, kuria serga iki 10% vaisingo amžiaus moterų. Kartais endometrioze gali būti stebima ir postmenopauzėje. Ligos paplitimas yra daug didesnis tarp moterų, kenčiančių nuo nevaisingumo (3). Tačiau tiksli epidemiologija nėra aiški dėl netikslių diagnozių ar vos pastebimų endometriozių pažeidimų neįtraukimo ligoninių išrašuose (1). Stebima, jog per pastaruosius 20 metų giliausios endometrioze paplitimas ir ligos sunkumas sparčiai auga.

Endometrioze paplitimas 2010 m. tarp 15-49 metų amžiaus moterų visame pasaulyje siekė apie 1,7 milijardo (8). Remiantis Korėjoje atliktu statistikos tyrimu, pacienčių, apsilankusių ligoninėje dėl endometrioze, buvo apie 100 000 2016 m. ir 120 000 2018 m. bei didėjo su kiekvienais metais. Didėjant endometrioze paplitimui, tikėtina, jog didės ir gydymo išlaidos. Metinė ekonominė endometrioze našta, įskaitant tiesiogines sveikatos priežiūros išlaidas ir netiesioginį produktyvumo sumažėjimą, buvo 22 milijardai JAV dolerių (USD) 2002 m. ir 69,4 mlrd. USD 2009 m. Jungtinėse Amerikos Valstijose (10).

Iki laparoskopijos atradimo endometrioze buvo suprantama kaip sunkūs endometrioziniai pažeidimai bei atsitiktinai aptikti pažeidimai dubens operacijų metu. Septintojo dešimtmečio pabaigoje, pradėjus taikyti endoskopiją, endometrioze paplitimas padidėjo, nes endometrioziniai pažeidimai buvo vis dažniau pastebimi moterims, kenčiančioms nuo skausmo ir (arba) nevaisingumo (11). Devintojo dešimtmečio viduryje ligos paplitimas beveik padvigubėjo, kai pastebimi tapo net ir subtilūs pažeidimai. O nuo 1990-ųjų pradėta diagnozuoti ir gilioji endometrioze, kas dar labiau padidino šios ligos paplitimą. Manoma, kad GE paveikia apie 20% moterų, sergančių endometrioze (7). Tačiau atliktuose tyrimuose ligos paplitimas bendroje populiacijoje buvo nustatytas apie 6,5% pacienčių (1,5).

Kliniškai endometrioze epidemiologija yra ribota, kadangi diagnozei nustatyti yra reikalinga laparoskopija. Tai riboja ligos stebėjimo galimybes laikui bėgant. Juolab, kad patologinis ligos patvirtinimas siekia nuo 50% iki 76%, o smulkesniuose pažeidimuose net mažiau (11).

1.3. ETIOLOGIJA

Endometrioze etiologija dar nėra galutinai ištirta ir patvirtinta, tačiau yra keletas teorijų, padedančių geriau suprasti šios ligos kilmę. Manoma, jog endometrioze gali būti ląstelių,

dengiančių vidaus organus ir pilvo sieną, metaplazijos reiškiny. Tai vadinama celominės metaplazijos teorija: pilvaplėvės ląstelės diferencijuojasi į endometriumą panašų audinį, kadangi endometriumas ir celomas yra tos pačios kilmės ir jų diferenciaciją kontroliuoja lytiniai hormonai (12). Taip pat šiais laikais dažniausiai manoma, jog endometriozę sukelia retrogradinės menstruacijos: jų metu, endometriumo fragmentai dėl nekoordinuotų gimdos susitraukimų per kiaušintakius patenka į pilvo ertmę, kurioje jos gali implantuotis bei giliau įsiskverbti į pilvines struktūras (3). Svarbu paminėti, jog tai gali būti ne tik diferencijavusios endometriumo, tačiau ir kamieninės ląstelės, kurios patenka į pilvo ertmę naujagimiams retrogradiškai kraujuojant iš gimdos, dėl jos kaklelio užsikimšimo gleivėmis (1). Be to, tikima, kad endometriumo ląstelės gali keliauti per kraują ar limfą, ir pasklidusios sukelti endometriozę tarsi navikinių ląstelių metastazės (12). Dar viena teorija teigia, jog endometrioze išsivysto dėl defektų vaisiaus organogenezės metu, kai dėl netaisyklingos Miulerio latakų diferenciacijos ir migracijos endometriumo ląstelės pasklinda ne reikiamoje vietoje ir lemia ligos išsivystymą (1). Taip pat giliosios endometrioze pažeidimų vystymasis gali būti siejamas su gerybiniu augliu, kilusiu iš Douglaso maišelio, galimai plintančio per dubenį iki gimdos arterijos, makšties, gimdos-kryžmens raiščių, šlapimo pūslės, gimdos, diafragmos, nervų ir žarnyno sienelės raumenų (3). Stebima, jog endometrioziniai pažeidimai dažniausiai randami žarnyno sienelių raumeniniame sluoksnyje išilgai nervų.

Gilioji endometrioze turi žymų genetinį pagrindimą, stebint mutacijas tam tikruose genuose, kaip KRAS, PTEN ir ARID1A. KRAS (Kirsten žiurkės sarkomos viruso onkogeno homologas) yra vienas iš labiausiai paplitusių onkogenų, kurio mutacijos yra dažniausiai pasitaikančios somatinės mutacijos tarp sergančiųjų endometrioze. Jos svyruoja nuo 19,4 iki 46,7% ir lemia padidėjusią ląstelių proliferaciją ir diferenciaciją (13). Taip pat stebima, jog KRAS mutacijos lemia endometriozių pažeidimų augimą, invaziją ir plitimą, kas lemia sunkesnes ligos išraiškas bei operacijų komplikotumą. Tumoro slopinimo genas PTEN (fosfatazės ir tenzino homologas) yra esminis ląstelių ciklo reguliatorius, kurio mutacijos ir veiklos pokyčiai yra susiję su endometrioze. Atliktuose tyrimuose stebimas sumažėjęs PTEN lygis endometriume, esančiame už gimdos ribų, lyginant su kontroline grupe (3). Dar vienas naviką slopinantis genas, susijęs su endometrioze, yra ARID1A (AT aprūpintas sąveikos domeną turintis baltymas 1A), atsakingas už ląstelių diferenciaciją bei proliferaciją. Atsitiktinai atsirandančios ARID1A mutacijos, kurių didžioji dauguma yra rėmelio poslinkiai ir nonsense (stop) mutacijos, lemiančios baltymo ekspresijos sumažėjimą, yra aptinkamos preneoplastiniuose endometrioziuose pažeidimuose, kas rodo lemiamą geno vaidmenį galimame endometrioze išsivystyme į vėžį (3). Tačiau šių genų ir endometrioze koreliacijos tyrimai yra riboti, trūksta duomenų bei tolimesnių ištyrimų, norint galutinai patvirtinti jų reikšmę ligos etiologijoje.

Svarbu suprasti, jog endometrioze etiologiją lemia daugybė įvairių faktorių. Ligos tikimybę gali didinti endometrioze šeimos istorijoje, ankstyvas pirmųjų menstruacijų amžius ir ilgi bei sunkūs menstruacijų ciklai (12). Taip pat svarbu paminėti, kad būtent menstruacijų metu vyksta gimdos pasiruošimas apvaisinimui, kuriam neįvykus, toks pasikartojantis audinių pažeidimas ir atstatymas taipogi gali lemti giliosios endometrioze susidarymą bei progresavimą (1). Taip pat, ligą gali lemti tarša (radioaktyvumas, dioksinai), maisto ir gėrimų vartojimas (kofeinas, alkoholis), gyvenimo būdas, vėlyvas pirmasis nėštumas, įvairios cheminės medžiagos ar stresas (3). Kai kurie tyrimai teigia, kad stebima teigiama koreliacija tarp endometrioze ir periferinio kūno riebalų pasiskirstymo, rūkymo ir alkoholio vartojimo ar net virškinimo trakto, širdies ir kraujagyslių ar imunologinių ligų. Tačiau šiems teiginiams patvirtinti dar trūksta duomenų ir vertėtų atlikti tolimesnius tyrimus. Taip pat svarbu pabrėžti, jog yra nemažai ir tokių faktorių, kaip genetika, aplinkos veiksniai ar imuninė sistema, kuriems taip pat vis dar trūksta mokslinių tyrimų. Taigi šios ligos kilmė nėra aiški iki galo ir galima remtis tik teorijomis.

1.4. PATOLOGINĖ FIZIOLOGIJA

Endometriumo ląstelės, įsiskverbusios į audinius, esančius už gimdos ertmės ribų, auga sudarydamos endometriozeinius pažeidimus (12). Tačiau svarbu paminėti, jog endometriumo liaukos ir stroma už gimdos ribų ne visada yra patologija. Mikroskopinė endometrioze pilvaplėvėje, žarnyne, nutolusi nuo giliosios endometrioze mazgo ar limfmazgiuose neturi asociacijos su skausmu ar nevaisingumu bei nėra įrodymų patvirtinančių jų tolimesnį vystymąsi (1).

Liga yra skirstoma į tris skirtingus fenotipus: kiaušidžių endometrioma (KE), paviršinė pilvaplėvės endometrioze (PPE) ir gilioji infiltruojanti endometrioze (14).

Esant kiaušidžių endometriomai, stebimos krauju pripildytos „šokoladinės“ cistos, o gilieji endometriozeiniai pažeidimai paviršiuje matosi kaip geltonai rudi „parako“ spalvos pokyčiai (15).

Didžioji dalis GE pažeidimų viršija 1 cm skersmenį ir yra pavieniai, tačiau retai pasitaiko daugybinių (2 ar itin retais atvejais 3) pažeidimų (4). Pagrindinės vietos, kuriose randami endometriozeiniai pažeidimai, yra šlapimo pūslė, šlapimtakiai, vezikouterinis ir Douglaso maišelis, retrocervikalinė sritis, rektovaginalinė pertvara, gimdos-kryžmens (USL) ir apvalieji raiščiai, makšties sienelė bei rektosigmoidinė gaubtinė žarna.

Gilioji endometrioze iki 20% atvejų pažeidžia šlapimo takus, iš kurių dažniausiai paveikiamas organas yra šlapimo pūslė (85%), po to šlapimtakis (9%), inkstai (4%) ir šlaplė (2%) (14). Šlapimo pūslės endometrioze dažnai būna daugiažidininė, dažniausiai pažeidžianti trikampį ir skliautą. Dažniausiai paveikiamas šlapimtakių segmentas būna distalinis šlapimtakis, esantis 3–4cm virš vezikoureterinės jungties (16). Atsižvelgiant į sienelės infiltracijos laipsnį, šlapimo pūslės ir

šlapimtakių pažeidimai gali būti klasifikuojami kaip išoriniai arba vidiniai. Dažniausiai stebimas išorinis pažeidimas, kuriame endometrioziniai implantai yra apriboti serozinio paviršiaus (šlapimtakio adventicijos) arba aplinkinio jungiamojo audinio (14). Esant vidinei infiltracijai, pažeidimai įsiskverbia į raumenų sluoksnį ir sudaro sienines mases, o retais atvejais implantai gali infiltruoti ir pažeisti gleivinę. Svarbu pabrėžti, kad abi formos, tiek vidinė, tiek išorinė, gali egzistuoti kartu.

Šlapimtakio endometrioze apibūrinama, kai endometrioze ar su ja susijusi aplinkinė fibrozė suspaudžia arba iškraipo normalią šlapimtakio anatomiją, net jei nestebima hidroureteronefroze. Sergant šlapimtakių GE, būdingas inkstų funkcijos praradimas, taigi labai svarbu įvertinti visų pacientų inkstų funkciją pagal kreatinino kiekį kraujyje. Dažniausiai stebima vienas šlapimtakių endometrioze, turinti poslinkį į kairę pusę, o dvipusė pasitaiko apie 10–20% atvejų (16).

Vezikouterininis maišelis taip pat yra pasitaikanti endometrioze pažeidimo vieta. Gilieji endometrioziniai implantai, apimantys serozinį gimdos paviršių, dažnai lemia šlapimo pūslės skliauto pilvaplovės raukšlių ir gimdos sulipimą, dėl ko pastaroji pasisuka į anteflexio padėtį ir sunyksta vezikouterininis maišelis (14).

Retrocervikalinė sritis dažna GE lokalizacija. Tai yra ekstraperitoninė erdvė, esanti už gimdos kaklelio virš rektovaginalinės pertvaros. Šie implantai dažnai siejami su USL pažeidimu ir gali išplisti žemiau užpakalinio makšties skliauto arba už tiesiosios žarnos priekinės sienelės. Paprastai tokie pažeidimai lemia Douglaso maišelio išnykimą ir gimdos retrofleksiją (14). Sunkesniais atvejais šios anatomicinės srities liga gali lemti daugybinę sąaugą, iškraipiančią dubens anatomiją.

Gimdos-kryžmens raiščiai taip pat yra labai dažna giliausios endometrioze vieta. Abipusis jų pažeidimas dažnai siejamas su kitomis užpakalinėmis GE vietomis, daugiausia su rektosigmoidinės gaubtinės žarnos endometrioze (17).

Rektovaginalinė sritis yra anatomicinė sritis, esanti tarp užpakalinės makšties sienelės ir priekinės tiesiosios žarnos sienelės, besitęsianti nuo giliausios Douglaso maišelio dalies iki tarpvietės kūno viršaus. Ją sudaro makštis, tiesioji žarna ir rektovaginalinė pertvara (18). Rektovagaliniai endometrioziniai implantai dažnai yra gimdos kaklelio ar užpakalinės makšties dalies pažeidimų tęsinys, tačiau jie gali apimti ir vien rektovaginalinę pertvarą be sąryšio su gimdos kakleliu. Šie implantai dažniausiai pasireiškia nedideliais, makšties ištyrimo metu apčiuopiamais mazginiais pažeidimais (14).

Makšties gilioji endometrioze dažniausiai būna neatsiejama nuo implantų retrocervikalinėje srityje ar rektosigmoidinėje gaubtinėje žarnoje, tačiau retais atvejais galima stebėti ir pačios makšties pažeidimą. Dažniausiai paveikiamos šio organo vietos - viršutinis

makšties trečdalis ir užpakalinis skliautas. Įprastai makšties sienelės implantai būna sustorėję arba mazgiški, bet gali turėti ir polipoidinę struktūrą (14).

Rektosigminės gaubtinės žarnos GE yra labiausiai paplitusi endometriožės lokalizacija iš visų žarnyno segmentų (65,7%) ir dažnai turi ryšį su kitais endometrioziniais dubens pažeidimais (19). Anatomiškai rektosigmoidinę gaubtinę žarną sudaro keturi intraperitoniniai sluoksniai: serozinis, išorinis išilginis raumenų, vidinis žiedinis raumenų ir gleivinė. Endometrioziniai implantai dažniausiai invazuoja serozinį sluoksnį, bet gali įsiskverbti ir gilesnius sluoksnius. Labai retais atvejais būna pažeidžiama gleivinė, dėl ko kyla ciklinis kraujavimas iš tiesiosios žarnos (14).

Gilioji endometriožė yra progresuojanti liga, tačiau, dėl pavėluotos diagnostikos, ligos tolimesnis progresavimas pacienčių ligos sekimo laikotarpiu nepastebimas (1). Tačiau, klinikinės apžiūros metu įvykus pažeidimui, endometriožės židiniai gali reaktyvuotis ir pratęsti augimo procesą. Taip pat, kai kurie endometrioziniai pažeidimai (<1%) gali būti labai greitai progresuojantys. Nėštumo metu giliai pažeidimai gali progresuoti ir perforuoti žarnyną, gimdą ar šlapimo pūslę (20).

Giliosios endometriožės rūšis bei liaukų ir stromos paplitimas už gimdos ribų labai skiriasi priklausomai nuo augimo vietos. Histologiškai GE būtų galima išskirti į gerai diferencijuotą liaukinę, gryną stromos ar gryną liaukinę arba mišrios diferenciacijos, bei gryną nediferencijuotą liaukinę struktūrą, su kuria dažniausiai ir yra siejama gilioji infiltruojanti endometriožė (12). Manoma, jog tokie nediferencijuoti endometrioziniai pažeidimai atsiranda dėl audinių atsparumo slopinančiam pilvaplovės skysčio poveikiui, dėl kurio šie židiniai gali prasiskverbti dar giliau.

Taip pat svarbu pabrėžti, kad su GE yra siejamas fibromuskulinis komponentas, sudarantis didžiąją dalį endometrioziinių pažeidimų (3). Fibrozinis audinys formuojasi ekstraląstelinės matricos komponentams susikaupus pažeistame audinyje ir aplink jį. Audinių pažeidimas inicijuoja trombocitų aktyvaciją, dėl kurios vyksta jų agregacija ir fibrino krešulio susidarymas. Tuo pačiu metu aktyvuojami makrofagai ir miofibroblastai, kurie sustiprina uždegiminį atsaką. Dėl šios kaskados padidėja transformuojančio augimo faktoriaus beta (TGF- β) ir kolageno nusėdimo lygis. Toks uždegiminis atsakas skatina efektorinių ląstelių dauginimąsi ir aktyvavimą, palengvindamas barjerinės funkcijos atkūrimą ir neoangiogenezę. O prie besiformuojančio rando vėliau prisijungia ir miofibroblastai. Taigi, lygiųjų raumenų proliferacija ir fibrozinio audinio augimas lemia kietų mazgelių susidarymą (14).

Esant giliajai endometriozei estrogeno receptoriai (ER) ir progesterono receptoriai (PR) yra ne tik liaukose ir stromoje, bet ir lygiuosiuose raumenyse (12). Pagrindinis GE bruožas yra priklausomybė nuo estrogenų, kadangi per didelę aromatazės (CYP19A1) ekspresiją endometrioziniuose pažeidimuose skatina padidėjusią vietinę estrogenų gamybą iš androgenų (3). Tyrimuose stebimas padidėjęs estrogenų kiekis pačiame endometrioziniame audinyje, nepaisant

normalaus hormono kiekio pacienčių organizme (21). Toks lokalus E aktyvumo padidėjimas lemia už gimdos ribų esančio endometriumo augimą ir išlikimą bei sustiprėjusią ligos simptomatiką.

Atsparumas progesteronui yra dar vienas svarbus GE požymis, susijęs su sumažėjusia progesterono receptorių ekspresija. Dėl sumažėjusio promotoriaus metilinio, endometrioziuose pažeidimuose yra skatinama ER β ekspresija (12). Atliktuose tyrimuose stebima, jog ER β slopina ER α ekspresiją, todėl įprastinė progesterono receptorių stimuliacija estradioliu pasikeičia į jų inhibiciją (22)2025-05-08 22:53:00. Šis mechanizmas lemia endometriozių pažeidimų atsparumą progesterono poveikiui. Būtent atsparumas progesteronui lemia sumažėjusią HSD17B2, dalyvaujančio estradiolo virtime į silpnesnę formą – estroną, aktyvaciją (3). Taip pat nepakankamas PR poveikis blogina priešūždegiminių ir profibrozinių citokinių (TNF- α , IL-6 ir TGF- β) slopinimą, todėl nebeišvengiama endometriozinio pažeidimo fibrozė ir imuninės sistemos atsakas (21). Be to, epigenetiniai pokyčiai, tokie kaip PR geno promotoriaus hipermetilinimas, padidina atsparumą progesteronui, o mikroRNR gali dar labiau moduluoti PR ekspresiją ir susijusius kelius (23).

Sergant endometrioze, organizme yra stebimas padidėjęs pagrindinių priešūždegiminių citokinių (IL-1 β , IL-6, IL-33 ir TNF- α) kiekis. Padidėjusi IL-33 koncentracija yra asocijuojama su GE pažeidimais (12). Tyrimuose pastebėta, jog padidėję IL-6 ir IL-8 lygiai yra siejami su kiaušidžių endometrioma, bet ne su GE, taigi tai galėtų būti vienas iš ligos skryningo būdų. Minėti citokinai dalyvauja endometriozei progresavime ir veikia ląstelių diferenciaciją bei proliferaciją (3).

Taip pat pastebėta, jog pilvaplėvės oksidacijos baltymų produktai padidėja esant GE pažeidimams (3). Disbalansas tarp reaktyviųjų deguonies rūšių (ROS) ir antioksidantų sukelia lėtinį uždegiminį atsaką pilvaplėvės ertmėje ir galiausiai prisideda prie fibrotinių procesų (24). Be to, ROS prisideda prie vietinio audinių naikinimo ir didina ne gimdoje esančio endometriumo susidarymą. Endometriozinėse ląstelėse nustatyti ROS žymenys yra susiję su DNR pažeidimu, uždegimu ir ląstelių disfunkcija bei dalyvauja kontroliuojant endometriumo ląstelių proliferaciją (25).

Po invazijos endometriozių audiniu suaktyvėja angiogenezė, kurią inicijuoja matricos metaloproteinazės (MMP) - didėja endotelio ląstelių stimuliacija ir ląstelių proliferacija (3). Taip pat, dėl MMP padidėja VEGF biologinis prieinamumas. Angiogenezę taip pat skatina proangiogeniniai citokinai (IL-1 β , IL-6, IL-8 ir IL-17A). Interleukinas (IL)-6, esant (IL)-1 β , stimuliuoja angiogenezę padidindamas angiogeninius faktorius neutrofiluose. IL-8 didina ne gimdoje esančių implantų neovaskuliarizaciją, daugėja kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (VEGF) lygis (26). Endometriumo ląstelės, esančios tiesiosios žarnos sienelėje, ekspresuoja itin didelį VEGF kiekį (12). Angiogenezė yra reguliuojama estrogenų ir progesterono.

Normaliame endometriume gimdoje kiekvieno ciklo metu apoptozė lemia audinių atsinaujinimą, tačiau sergant GE, regurgitavusios endometriumo ląstelės neturi programuotos

ląstelių žūties mechanizmų ir gali išgyventi bei įsiskverbti į pilvaplėvę (12). Sutrikusią apoptozės reakciją nulemia audinio atsparumas progesteronui bei sustiprėjęs estrogenų antiapoptozinis signalas. Makrofagai taip pat sukelia endometriumo ląstelių antiapoptozę ir išskiria tam tikrus citokinus, dėl kurių į pilvaplėvės ertmę patenka dar daugiau makrofagų (3). Taigi, dėl per didelio makrofagų aktyvumo už gimdos ribų esančio endometriumo ląstelės išgyvena ir sukelia pažeidimus.

Taip pat svarbu paminėti, kad vietiniai uždegiminiai, hormoniniai ir angiogenetiniai mechanizmai lemia ir neuronų augimą (12). Nervų skaidulos, esančios endometrioziuose implantuose, veikia centrinės nervų sistemos (CNS) nugarinės šaknies neuronus, taip didindamos skausmo suvokimą. GE pažeidimai pasižymi tankiai išsidėsčiusiomis nervinėmis skaidulomis, o tai koreliuoja su padidėjusiu skausmu.

1.5. KLINIKINIAI POŽYMAI

Moterims, sergančioms giliaja endometrioze, būdinga tanki endometriozių pažeidimų įnervacija nervinėmis skaidulomis, kuri lemia sunkesnę ligos simptomatiką (12). GE gali pasireikšti įvairiausiais simptomais: nevaisingumu, nuovargiu, dismenorėja, dispareunija, virškinimo trakto problemomis bei ūmiu dubens, apatinės pilvo dalies ar net nugaros bei galvos skausmu (3). Svarbu paminėti, kad dubens skausmas gali būti lėtinis, o ne tik ciklinis menstruacijų metu. Pasak Koninckx, skausmo intensyvumas priklauso nuo gylio, į kurį įsiskverbia pažeidimai, tačiau nepaisant to, daugeliu atvejų endometriozių pažeidimų dydis nekoreliuoja su simptomų sunkumu (14). Tokie ūmūs simptomai sergančioms moterims gali sukelti nuotaikos svyravimus, socialinio gyvenimo problemas ar net sumažėjusią savivertę.

Klinikiniu požiūriu, endometrioze turėtų būti apsvarstoma kiekvienai reprodukcinio amžiaus moteriai, išsakančiai dubens skausmus ar besiskundžiančiai nevaisingumu. Tačiau, esant nespecifiniams simptomams, liga gali būti klaidingai diagnozuojama, kadangi lėtinis dubens skausmas yra būdingas ir kitoms ligoms, tokioms kaip dirgliosios žarnos sindromas, intersticinis cistitas (skausmingos šlapimo pūslės sindromas) ar pasikartojantis cistitas (pernelyg aktyvi šlapimo pūslė).

Klinikinis GE pasireiškimas priklauso anatomicinės ligos lokalizacijos. Esant šlapimo pūslės endometriozei, gali pasireikšti dizurija, hematurija, dažnas šlapinimasis ir didelis noras, deginimo pojūtis, diskomfortas ir skausmas virš gaktos, o taip pat ir šlapimo nelaikymas (4,14). Ligai esant šlapimtakiuose, gali būti išsakoma dismenorėja, dispareunija, dizurija šonų skausmas ar net nebūti jokios simptomatikos. Esant apvaliųjų raiščių GE, pacientės gali skųstis skausminga apčiuopiama kirkšnies mase (išorinėje raiščių dalyje), nespecifiniu dubens skausmu (vidinėje raiščių dalyje) (14). Endometriozei esant retrocervikalinėje srityje ir gimdos-kryžmens raiščiuose, gali pasireikšti

skausmo simptomai, dispareunija. Sergant makšties GE, bus išsakoma dismenorėja, dispareunija, tepimas po lytinių santykių, užsitęsios menstruacijos, nereaguojančios į medikamentinį gydymą ir sukeliančios anemiją, lėtinis dubens skausmas ir pilvo jautrumas (27). Esant rektosigminės gaubtinės žarnos endometriozei, gali pasireikšti skausmingas tuštinimasis, dischezija, diarėja, pilvo pūtimas, vidurių užkietėjimas, žarnyno spazmai ar žarnyno nepraeinamumas. O Douglaso maišelio GE atveju gali būti skundžiamasi dischezija (15).

Išskirtiniais atvejais liga gali vystytis ir už dubens ribų, tokiu atveju skausmas bus specifinis tai lokalizacijai. Esant krūtinės ląstos-diafragminei endometriozei, gali pasireikšti krūtinės skausmas, vyraujantis dešinėje pusėje, menstruacinis skausmas, susijęs su menstruacijomis, kartais įradijuojantis į ranką, pneumotoraksas, dusulys, hemoptizė (14,28). O susirgus sėdmeninio nervo GE gali būti išsakoma ciklinė išalgija, nugaros skausmas, sėdmenų skausmas, įradijuojantis į nugarinę šlaunies dalį ir šoninę blauzdos sritį, teigiamas Lasègue'o požymis, jutimo praradimas, refleksų pakitimai, raumenų silpnumas ar net parėzė (14).

Svarbu paminėti, kad GE simptomai įvairuoja priklausomai nuo lytinių hormonų kiekio ir dažnai paūmėja menstruacijų metu (15).

Gilioji endometriozė gali sukelti didelę psichosomatinę ir socialinę naštą. Bent trečdalis endometrioze sergančių pacientų kenčia nuo psichikos sutrikimų (3). Atlikti tyrimai parodė, jog liga sergančios pacientės turi didesnę riziką susirgti depresija, generalizuotu nerimo sutrikimu ir potrauminio streso sutrikimu (29). Taip pat pastebėta, jog ši liga mažina bendrą pacientų gyvenimo kokybę ir psichosocialinę gerovę (3).

Dar svarbu paminėti, jog naujausių tyrimų metu buvo nustatytas ryšys tarp migrenos ir endometriozės (30). Juose pastebėta, jog migrena sergančioms moterims dažniau pasireiškia sunki adenomiozė ir užpakalinė bei priekinė giliai infiltruojanti endometriozė, o jos yra didesnėje rizikoje susirgti kiaušidžių endometrioma ir giliai infiltruojančia endometrioze (3,30). Taip pat stebima, kad migrena yra dažnesnė moterims, sergančioms endometrioze.

Maždaug du trečdaliai endometrioze sergančių moterų patiria seksualinę disfunkciją, kuri apima ne tik gilią dispareuniją (31). Dispareunija yra dažna šia liga sergančių moterų problema, kuri paveikia maždaug 32–70% sergančiųjų (3). Tačiau skausmas santykių metu nėra vienintelė seksualinės funkcijos sutrikimo priežastis. Endometriozė taipogi gali smarkiai paveikti socialinę sąveiką ir romantinius santykius.

1.6. DIAGNOSTIKA

Giliosios endometriozės diagnostika yra pagrįsta klinikiniu ir fiziniu ištyrimu, instrumentiniais tyrimais (ultragarsu, MRT ir laparoskopiniu pažeidimų nustatymu, atliekant

biopsiją ir histologinius tyrimus (4). Tačiau svarbu suprasti, jog esant besimptomėms pacientėms ar esant nepakankam ryšiui tarp endometriozių pažeidimų sunkumo ir simptomų intensyvumo dažnai sudėtinga įvertinti moteris kliniškai ir nustatyti diagnozę.

Pirmiausia, sergant giliaja endometrioze yra svarbu įvertinti anamnezės duomenis, atkreipiant didelį dėmesį į išsakomus simptomus – dismenorėją, dispareuniją, dizuriją, discheziją ir lėtinį dubens skausmą, bei įvertinant pacienčių amžių, ūgį, svorį, etninę kilmę, buvusių nėštumų bei gimdymų kiekį, atliktas endometrioze operacijas bei taikytus kitokius gydymo metodus, šios ligos atvejus šeimos istorijoje ir nevaisingumą (7). Tačiau pastebėta prasta sąsaja tarp pacienčių išsakomų skundų ir pažeidimų sunkumo, kas lemia sudėtingą klinikinę diagnostiką (32). Taip pat svarbu pridurti, kad nuo 2% iki 50% moterų gali sirgti asimptomine ligos forma (7). Surinkus pacientės anamnezę, svarbu atlikti pilvo ir dubens palpaciją. Bimanualinė vezikouterininio ir Douglaso maišelių bei gimdos priedų palpavimas gali atskleisti išskirtinai skausmingas GE būdingas vietas (33). Procedūros metu labai svarbu stebėti pacienčių veido išraišką, kadangi ji gali išduoti intensyviausio skausmo vietas, taip padedant nustatyti ligos sunkumo laipsnį.

Vėliau seka fizinė apžiūra, apimanti makšties skliauto įvertinimą praplėtus ją skėtikliu. Būtent GE atveju, fizinės apžiūros tikslumo įvertinimui trūksta nemažai duomenų. Vieno retrospektyvaus tyrimo duomenimis, įprastinių apžiūrų metu GE buvo aptikta tik 36% iš 140 sergančiųjų moterų (7). Be to, klinikinį tyrimą dar labiau apsunkina didelis miofascialinių trigerinių taškų paplitimas dubens dugne GE sergančioms moterims, lemiantis stiprų skausmą ir ribojantis GE lokalizacijos įvertinimą.

Nėra kraujo tyrimų, kurie patvirtintų GE diagnozę, tačiau kiaušidžių vėžio žymuo Ca125 gali būti naudingas pooperaciniam pacienčių stebėjimui, kadangi dažniausiai po operacijos stebimas jo sumažėjimas, o padidėjimas nustatomas ligai atsinaujinus ar progresuojant (33). Taip pat, nervinių skaidulų žymuo PGP9.5 ir hormoninis žymuo CYP19 ligos diagnostikoje parodė daug žadančių rezultatų, tačiau trūksta duomenų ir įrodymų šių tyrimų veiksmingumui patvirtinti.

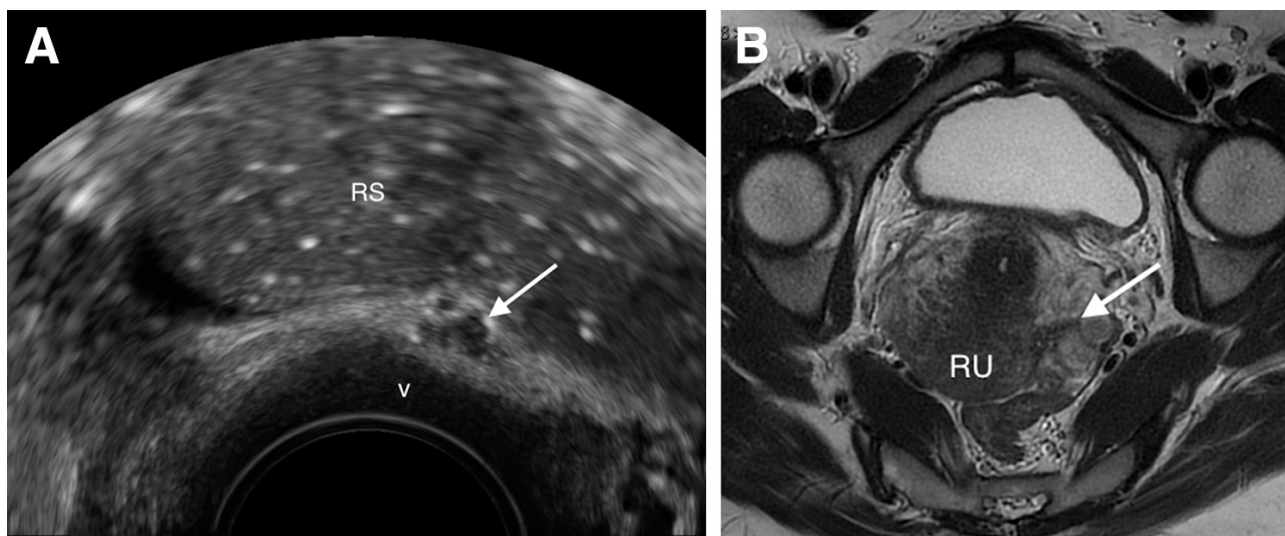
Nors galutinė GE diagnozė yra pagrįsta laparoskopija arba chirurgija su histologiniu endometriumo liaukų ir (arba) stromos patikrinimu, planuojant gydymą būtina atlikti vaizdinius tyrimus. Pirmos eilės vaizdinis tyrimas, naudojamas GE diagnostikoje, yra TVE. Šis tyrimas populiarus dėl jo prieinamumo ir sąlyginai žemos kainos. Stebint ir aprašant GE pažeidimus, svarbu ištirti ir pilvaplėvę dėl paviršinių implantų, gimdą dėl adenomiozės ir kiaušides dėl endometriomų. Taip pat turėtų būti atliekama ir inkstų echoskopija, siekiant pastebėti hidronefrozę, kuri gali būti asimptomė ir pakenkti inkstų funkcijai.

Atliekant TVE endometrioziniai pažeidimai yra stebimi kaip įvairaus dydžio, lygiais ar nepastoviais kontūrais, hipoechogeniški ar izoechogeniški solidiniai mazgai arba kaip hipoechogeniškas žarnyno, makšties ar šlapimo pūslės sienelės sustorėjimas. Remiantis atliktais

tyrimais, GE pažeidimai dažniausiai stebimi užpakalinėje srityje, apimančioje torus, gimdos-kryžmens raiščius, makštį, rektovaginalinę pertvarą, Douglaso maišelį ir tiesiąją bei gaubtinę žarną (7).

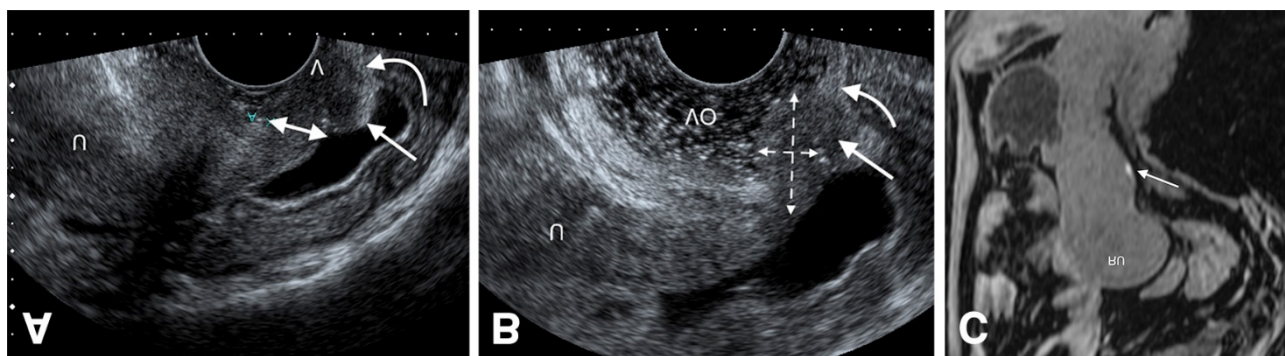
Torus uterinum endometriozinis pažeidimas vaizdiniuose tyrimuose retai pastebimas, kadangi sudėtinga įvertinti užpakalinę gimdos sienelę. Jis gali būti matomas kaip mazginis hipoechogeniškas sustorėjimas, esantis už gimdos kaklelio virš užpakalinės makšties sienelės.

Gimdos-dubens raiščiai dažniausiai nėra pastebimi atliekant TVE, tačiau gali būti laikomi endometrioziškai pažeistais, kai subperitoniniame riebaliniame sluoksnyje, dažniausiai už makšties skliauto, yra stebimas lateralinis, hipoechogeninis, reguliarus ar nereguliarius linijinis sustorėjimas (18) (1 paveikslas). Bendras jautrumas ir specifiškumas neseniai atliktose USL endometriozės metaanalizėse siekė atitinkamai 53–64% ir 93–97% (7).



1 paveikslas. Gimdos-kryžmens raiščių endometriozė taikant TVE ir MRT (Bazot et al. 2017). (A) TVE matomas mažas hipoechogeniškas mazgelis (rodyklė), esantis už makšties (V) ir nutolęs nuo tiesiosios ir gaubtinės žarnų, įrodantis USL pažeidimą sergant GE. (B) Kitos pacientės TVE su gimda retrofleksinėje padėtyje (RU) ašinio įstrižinio T2 sekos magnetinio rezonanso tyrimo metu stebimas linijinis nereguliarius sustorėjimas kairiajame gimdos-kryžmens raištyje (strėlė).

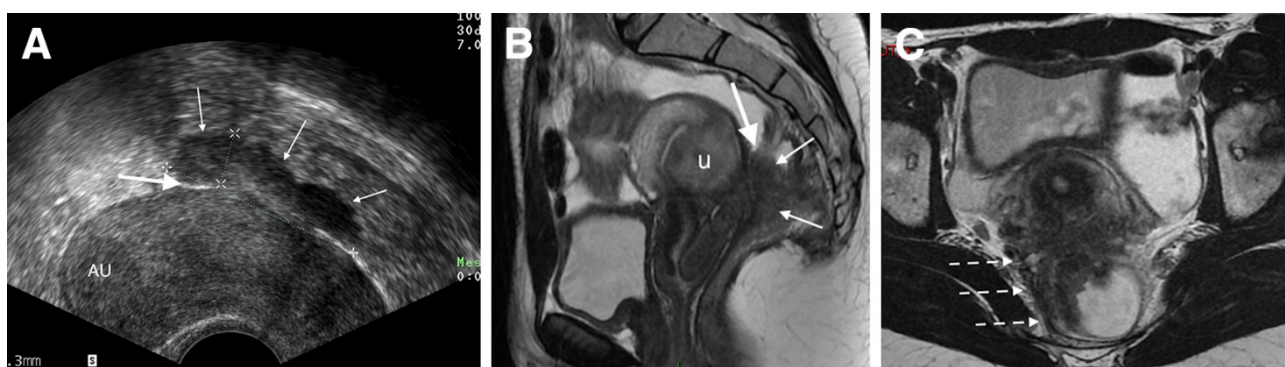
Neseniai atliktuose tyrimuose nutarta, kad echoskopijos metu RVS GE yra nustatoma aptikus mazgus ar mases, esančias žemiau horizontalios plokštumos, kuri eina per apatinę gimdos kaklelio užpakalinės lūpos kraštą (po pilvaplvė) (18) (2 paveikslas). Šios srities TVE jautrumas ir specifiškumas siekė 49-88% ir 98-100% (7).



2 paveikslas. Makšties ir rektovaginalinės pertvaros endometrioze taikant TVE ir MRT (Bazot et al. 2017). Gerai matomoje TVE (A) ir (B) sudrumstoje (VO) sonografiniu geliu stebimas su makšties sienelės sustorėjimu (dviguba rodyklė) susijęs hipoechogeniškas mazgas (rodyklė) viršutinėje hiperechogeniškoje tiesiosios žarnos pertvaros dalyje (išlenkta rodyklė). (C) Kitos pacientės MRT, turinčios retroversinės padėties gimdą (RU), taikant sagitalinį T1 magnetinio rezonanso vaizdinimą su riebalų slopinimu, stebimas makšties sienelės sustorėjimas (rodyklė) su T1 didelio signalo intensyvumo dėme, būdinga makšties endometriozei.

Makšties endometrioze yra diagnozuojama esant užpakalinės makšties dalies arba jos skliauto sustorėjimui (>5 mm), nepriklausomai nuo apvalių neechogeniškų cistinių sričių (18). TVE jautrumas ir specifiškumas vertinant makšties GE buvo atitinkamai 57% ir 99% (7).

Žarnyno endometriozinis pažeidimas yra nustatomas radus į sienelę įsiskverbusią netaisyklingą hipoechogenišką masę su hipoechogeniškais ar hiperechogeniškais židiniiais arba be jų. Nenormali audinių masė gali būti matoma vietoje įprastinio hipoechogeniško žarnyno raumeninio sluoksnio (3 paveikslas). Šios srities GE gali būti izoliuota, daugiadžidinė (tame pačiame žarnyno segmente esantys daugybiniai pažeidimai) arba daugiacentriška (skirtinguose žarnyno segmentuose esantys daugybiniai pažeidimai) (18). Rektosigminės srities GE nustatyme TVE jautrumas ir specifiškumas yra atitinkamai 90% ir 96% (7). Taip pat su šios lokalizacijos GE dažnai gali būti siejamas Douglaso maišelio išnykimas.



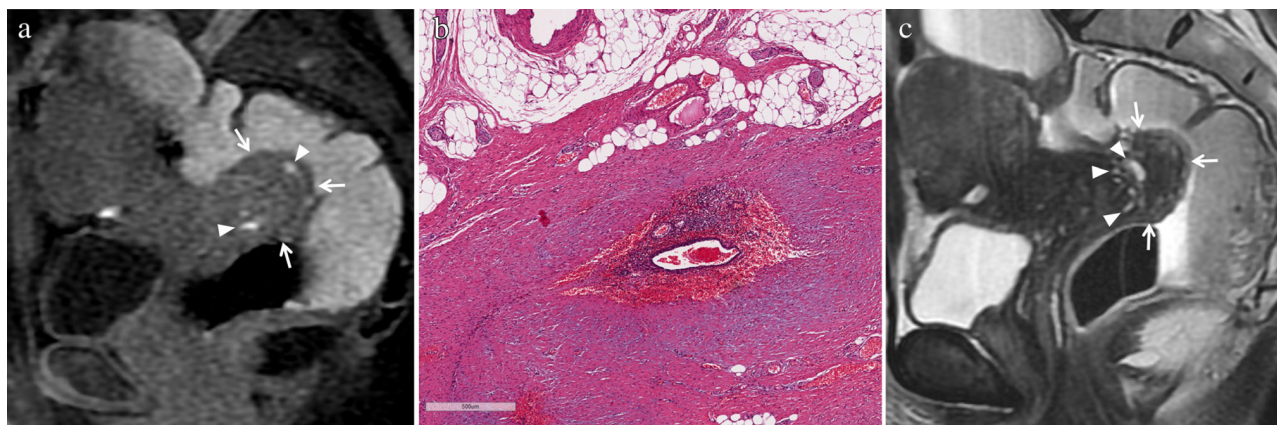
3 paveikslas. Rektosigminės gaubtinės žarnos endometrioze taikant TVE ir MRT (Bazot et al. 2017). (A) Pacientei, turinčiai gimdą antversio padėtyje (AU), taikant TVE stebimas didelis netaisyklingas hipoechogeniškas pažeidimas, patvirtinantis rektosigminės gaubtinės žarnos endometrioze (rodyklės). Kitos pacientės MRT, taikant (B) sagitalinį ir (C) ašinį T2 sekos MRT, matomas už gimdos (U) esantis didelis hipointensyvus pažeidimas (rodyklės), susijęs su rektosigminės gaubtinės žarnos endometrioze. Visais atvejais gimda ir rektosigminė gaubtinė žarna yra sulipę, o tai lemia visišką Douglaso maišelio sunaikinimą (didelė rodyklė). Be to, šis GE pažeidimas įtraukia ir parametriumą, dubens sieną bei visceralinę fasciją (taškinės rodyklės).

Endometriozičius pažeidimus galima aptikti ir priekinėje dubens dalyje. Ją sudaro vezikouterininis maišelis, šlapimo pūslė ir apvalieji raiščiai, kurių GE paplitimas siekia 2%-8,4% (7).

Šlapimo pūslės GE dažniausiai paveikia šio organo skliautą, o endometriozinis pažeidimas nustatomas sienelėje radus hipoechogenišką arba izoechogenišką mazgelį, su ar be cistinių pažeidimų. Šlapimo pūslės GE sergančioms pacientėms TVE tyrimo jautrumas yra 55%, o specifiškumas siekia 93,5% (34). Vezikouterinio maišelio GE TVE specifiškumas yra apie 100%, tačiau jautrumas siekia vos 16,7-33%, kadangi maži pažeidimai šiuo metodu yra sunkiai pastebimi, o gerai aptinkami yra tik cistiniai pilvaplėvės implantai (7). Apvaliųjų raiščių endometriozės paplitimas siekia 4,3-13,8%, tačiau trūksta duomenų įvertinti TVE jautrumą ir specifiškumą (7).

Galiausiai, itin retai, GE pažeidimai yra aprašomi ir šoninėje srityje, apimančiame parametriumą, šlapimtakį, visceralinę fasciją ir lateralinę dubens sieną. Lima et al. tyrimo metu pasiūlyta šlapimtakių endometriozę įtarti stebint 1,7 cm ir didesnius USL mazgelius (35). Pateman et al. duomenimis šlapimtakių GE diagnostikoje stebimas 92% jautrumas ir 100% TVE specifiškumas (36). Parametriumo ir visceralinės dubens fascijos GE nustatyme TVE jautrumas ir specifiškumas nebuvo įvertintas esant duomenų trūkumui.

Kitas, nuo gilesios endometriozės diagnostikos neatsiejamas vaizdinis tyrimas yra MRT. Pacientėms, kurioms atlikta transvaginalinė echoskopija nebuvo informatyvi, MRT yra taikomas kaip antros eilės priešoperacinės diagnostikos metodas (7,37). Šiuo metu MRT yra laikomas geriausiu vaizdinimo metodu endometriozei nustatyti, nes jis lemia patikimą giliai infiltruojančios endometriozės diagnostiką (14). Taikant šį tyrimą, GE yra nustatoma, kai T1 ir T2 sekose yra stebimi hipointensiniai ir (arba) hiperintensiniai implantai ar audinių masės, esantys torus uterinum, gimdos-kryžmens raiščiuose, makštyje, rektovaginalinėje pertvaroje, rektosigminėje gaubtinėje žarnoje, Douglaso maželyje, parametriume, šlapimo pūslėje ir apvaliuosiuose raiščiuose (7). GE būdingi kieti endometrioziniai mazgai, susidarę dėl lygiųjų raumenų proliferacijos ir pluoštinio audinio augimo, MRT T2 sekose yra matomi kaip hipointensyvios mazginės struktūros su netaisyklingais arba žvaigždiniais kraštais (14). T1 sekos vaizduose nekraujuojančios endometriumo liaukos dažniausiai rodys homogeninį signalo intensyvumą, tačiau atsiradus raudonųjų kraujo kūnelių ekstravazacijai iš liaukų latakų į aplinkinę stromą, šie nedideli kraujavimai gali būti pastebimi kaip mažos hiperintensyvios dėmės (4 paveikslas). Tačiau, esant giliajai infiltruojančiai endometriozei, skirtingai nuo kitų endometriozės formų, yra mažesnė tikimybė stebėti hiperintensinius židinius T1 sekos vaizduose, kadangi aplinkinė pluoštinė reakcija ir lygiųjų raumenų proliferacija gali slopinti ciklinį kraujavimą iš ne gimdoje esančio endometriumo liaukų latakų (14). Nisenblatt et al. metaanalizės duomenimis MRT tyrimo jautrumas ir specifiškumas siekia atitinkamai 94% ir 77% (7).



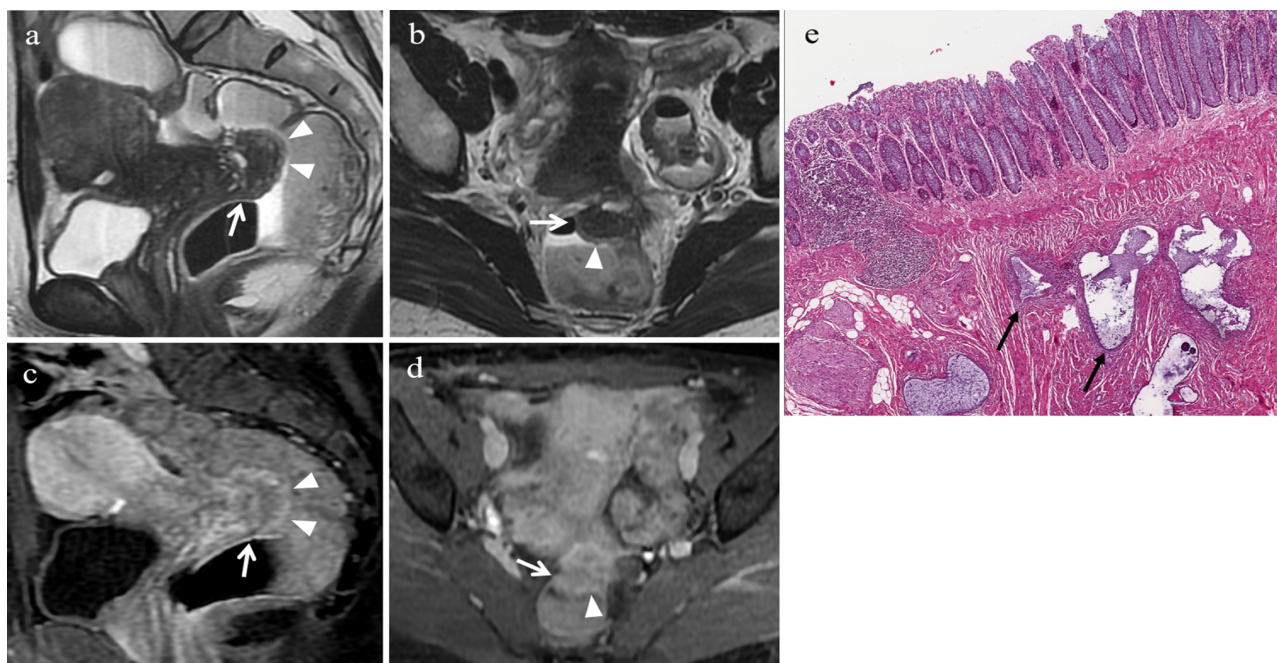
4 paveikslas. Giliai infiltruojanti endometrioze stebima 48 metų moteriai (Foti et al. 2018). (a) Sagitaliniame riebalų signalą slopinančiame T1 sekos vaizde matomas endometriozinis mazgas (rodyklės), įsiskverbiantis į priekinės tiesiosios žarnos sienelės raumeninį sluoksnį. Pažeidimo viduje stebimi hiperintensyvūs židiniai (trikampiai), parodantys hemoraginį turinį. (b) Mikrofotografijoje (H&E 200×) matomas endometrioze židinis su ryškiu kraujavimu. (c) Sagitaliniame T2 sekos vaizde stebimas daugiausiai hipointensyvus (rodyklės) kietas endometriozinis pažeidimas, kurio viduje yra nedideli hiperintensyvūs cistiniai židiniai, parodantys išsiplėtusias endometriumo, esančio už gimdos ribų, liaukas (trikampiai).

Gilūs endometrioziniai retrocervikalinės srities pažeidimai T2 sekos vaizduose dažnai matosi kaip blogai apibrėžtas infiltracinis hipointensinis audinys, esant liaukinio audinio gausai ir fibrozinio komponento trūkumui, pažeidimai gali būti stebimi nepastoviu intensyvumu, o T1 sekos vaizduose - gali rodyti didelį intensyvumą (14). Į veną suleidus kontrastinės medžiagos išryškėja kietasis liaukinis komponentas.

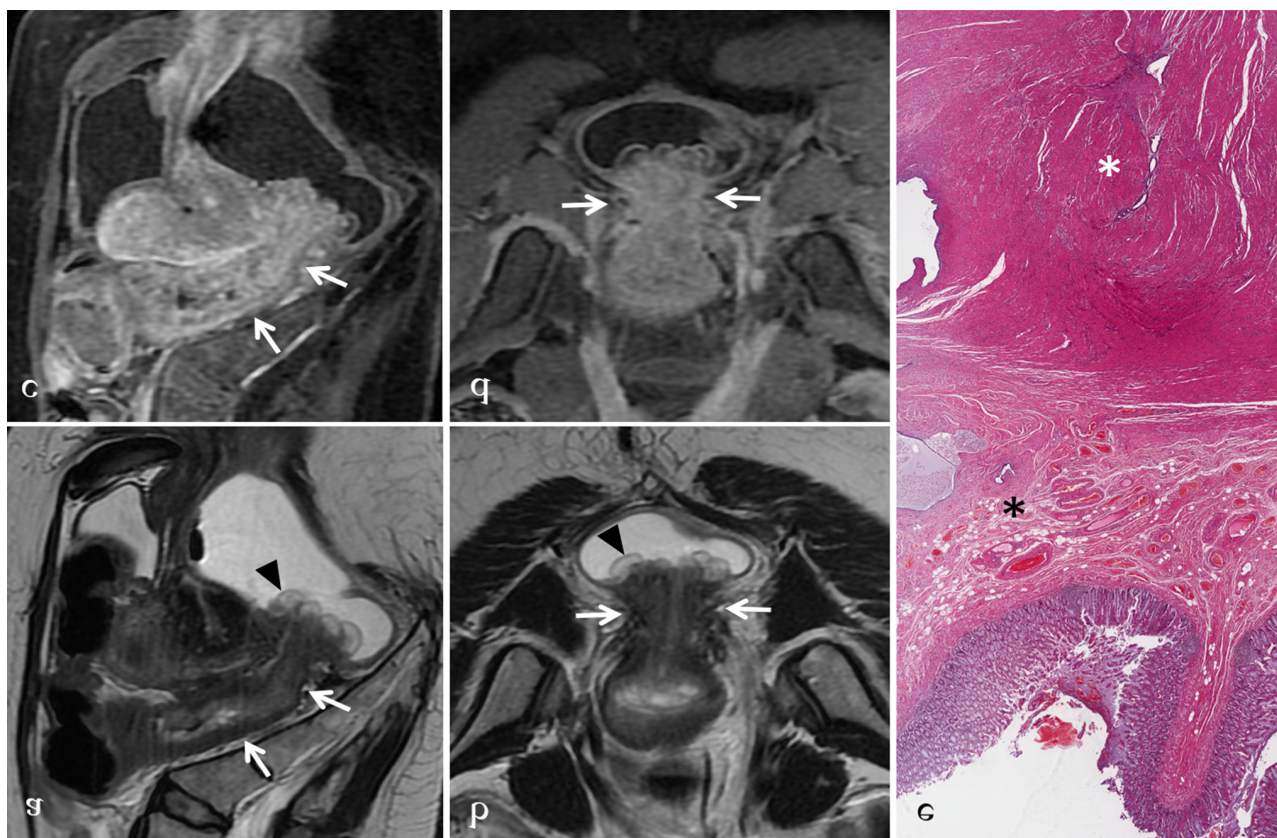
Rektovaginalinės pertvaros GE implantai MRT T2 sekose rodo mažą signalo intensyvumą, o tyrimo jautrumas ir specifiškumas neseniai paskelbtoje metaanalizėje siekė atitinkamai 82-86% ir 77-84% (7,14).

Atliekant MRT vaizdinį tyrimą, makšties endometrioze implantai rodo mažą signalo intensyvumą T2 sekos vaizduose (14). Dėl cistinių zonų gali būti stebimas daugialypis vaizdas, o lokulės, dėl jose esančių poūmių kraujo produktų, gali rodyti hiperintensinį turinį T1 sekos vaizduose (27). Atliktoje metaanalizėje MRT jautrumas ir specifiškumas diagnozuojant makšties ir užpakalinio skliauto endometrioze buvo atitinkamai 77-82% ir 82-97% (7,14).

MRT tyrimo metu endometrioziniai pažeidimai priekinėje tiesiosios žarnos sienelėje dažnai stebimi piramidės formos - jų pagrindas yra tiesiosios žarnos sienelėje, o galiukas nukreiptas į gimdos kaklelį. Pažeidimo šerdis, lyginant su raumeniniu sluoksniu, rodo izointensinį signalą, o ją dengiantis sluoksnis, esantis vidinėje žarnyno dalyje, rodo T2 hiperintensinį signalą (5 ir 6 paveikslas). Esant trumpiems išilginiams žarnyno sienelės pažeidimams gali būti stebimas gali būti stebimas į vidų nukreiptas „grybo kepurėlės“ augimo modelis (14). Neseniai atliktoje metaanalizėje MRT jautrumas ir specifiškumas šios srities GE diagnostikoje buvo atitinkamai 83-92% ir 88-96% (7,27).



5 paveikslas. 48 metų moters, besiskundžiančios dismenorėja, lėtiniu dubens skausmu ir su menstruacijomis susijusiu viduriavimu, priekinės tiesiosios žarnos sienelės endometrioze (Foti et al. 2018). (a) sagitaliniai ir (b) įstrižiniai frontaliniai T2 sekos vaizdai bei (c) sagitaliniai ir (d) įstrižiniai frontaliniai kontrastiniai riebalų signalą slopinančios T1 sekos vaizdai, kuriuose stebimas endometriozinis mazgas (baltos rodyklės), įsiskverbęs į priekinės tiesiosios žarnos sienelės raumeninį sluoksnį. Implantas rodo izointensinį signalą, lyginant su raumenimis naudojant T2 ir T1 sekas, o šiek tiek stipresnis signalas išorinėje pusėje (trikampiai a ir b punktuose) atitinka pogleivio sustorėjimą, kuris išryškėja po kontrastinės medžiagos suleidimo į veną (trikampiai c ir d). (e) Mikrofotografijoje (H&E 40X) stebima raumeninio sluoksnio endometrioze (juodos rodyklės).



6 paveikslas. Tiesiosios žarnos sienelės endometrioze 45 metų moteriai, besiskundžiančiai cikline hematochezija, vidurių užkietėjimu, pieštuką primenančiomis išmatomis ir žarnyno subokliuzijos epizodais, kurie anksčiau buvo atlikta dešiniojo šlapimtakio stentavimas (Foti et al. 2018). (a) Sagitaliniai ir (b) įstrižiniai frontaliniai T2 sekos vaizdai bei (c) sagitaliniai ir (d) įstrižiniai frontaliniai kontrastiniai riebalų signalą stiprinančios T1 sekos vaizdai rodo endometriozinį pažeidimą (baltos rodyklės), įsiskverbiantį į tiesiosios žarnos sienelės raumeninį ir poodinį sluoksnį. Pažeidimas tęsiasi išilgai apie 7 cm ir lemia sunkią stenozę. Pogleivis, išsikišęs į tiesiosios žarnos spindį, rodo hiperintensinį signalą (juodos rodyklės a ir b). (e) Mikrofotografijoje (H&E 25X) matoma endometrioze pogleivyje (juoda žvaigždutė) ir raumeniniame sluoksnyje (balta žvaigždutė).

Atliktuose tyrimuose Douglaso maišelio GE nustatyme MRT jautrumas ir specifiškumas atitinkamai siekė 89% ir 94% (14).

Nesant patologijos normalūs USL MRT metu nestebimi arba matomi kaip plonos taisyklingos pusapvalės hipointensinės virvelės, kylančios iš šoninės gimdos kaklelio ir makšties skliauto pusės bei besitęsiančios iki kryžkaulio. Esant USL GE, pažeidimai yra matomi kaip mazgeliai raiščiuose arba vienpusiai ar dvipusiai hipointensiniai raiščio sustorėjimai su taisyklingais ar netaisyklingais kraštais, o kraujavimo židiniai T1 vaizduose rodys hiperintensinį signalą. Dažniausiai pažeidžiama USL sritis - proksimalinė medialinė, o sudėtingesnė diagnostika yra pastebėta esant kairiojo raiščio GE, kadangi toje pusėje dažnai yra rektosigminė gaubtinė žarna (14). USL diagnostikoje MRT jautrumas ir specifiškumas siekia 85-86% ir 80-84% (14,38).

Šlapimo pūslės GE T2 sekos vaizduose rodys mažo intensyvumo signalą, o T1 sekos vaizduose - vidutinio intensyvumo, kuriuose hemoraginis turinys gali būti matomas kaip hiperintensinės dėmės. Šlapimo pūslės GE implantai gali minimaliai išryškėti po kontrastinės medžiagos injekcijos. Šios srities endometriozės diagnostikoje MRT pasiekia 88-100% jautrumą, iki 97.9-100% specifiškumą (7,14,39).

Apvalieji raiščiai MRT tyrime identifikuojami kaip plonos struktūros, turinčios hipointensyvų pluoštinį signalą T1 ir T2 sekų vaizduose, ir besitęsiančios nuo gimdos ragų iki šoninės dubens sienelės bei išorinių klubinių kraujagyslių, o GE metu šie raiščiai stebimi sustorėję (daugiau nei 1 cm), mazginės struktūros, sutrumpėję ir netaisyklingi. Skaidulinis audinys matomas kaip hipointensyvus T1 ir T2 sekų vaizduose, o hemoraginiai židiniai rodo hiperintensyvų signalą (14). Laisvo skysčio buvimas aplink vidinę apvaliųjų raiščių dalį gali būti netiesioginis endometriozės požymis. Deja, tačiau MRT tyrimo jautrumas ir specifiškumas apvaliųjų raiščių endometriozės diagnostikai nebuvo įvertintas (7).

Šlapimtakio implantai T2 sekos MRT vaizduose stebimi kaip kieti, jį apgaubiantys mažo intensyvumo mazgeliai spygliuotais kraštais, sukeliantys šlapimtakio išsiplėtimą ir hidronefrozę (14).

MRT T2 tyrimo metu, parametriumo GE rodo mažo intensyvumo signalą, kartu stebint dubens sienelės pažeidimą ir šlapimtakių išsiplėtimą. Parametriumo morfologijos arba signalo intensyvumo asimetrija gali būti GE požymis (14). Atliktame tyrime, kuriame parametriumo GE paplitimas populiacijoje siekė 14.5%, MRT jautrumas ir specifiškumas buvo nustatytas 83,3% ir 98,6% (7).

Laparoskopinis tyrimas laikomas auksiniu diagnostikos standartu, nes leidžia vizualizuoti ligos išplitimą bei atlikus biopsiją patvirtinti ją histologiškai, tačiau klaidingai įvertinus retroperitonines struktūras, tokias kaip nervai ir šlapimtakiai, galima gauti klaidingai neigiamus procedūros rezultatus (40). Taip pat, įvertinus ligos išplitimą, šios diagnostinės procedūros metu

galima iš karto imtis gydymo veiksmų – pažeidimų pašalinimo. Pasak Wykes et al., laparoskopijos jautrumas siekia 94%, o specifiškumas - 79% (7). Remiantis šiais autoriais, neseniai atlikta Cochrane apžvalga, siekiant nustatyti pakaitinį testą, kuriuo būtų galima išvengti diagnostinės laparoskopijos tyrimo, sergant dubens endometrioze (38). Nutarta, jog bet kuris vaizdinis tyrimas, kurio jautrumas $\geq 95\%$, o specifiškumas $\geq 50\%$, atmeta diagnozę, esant neigiamam tyrimo rezultatui (SnOUT testas), o testas, kurio jautrumas $\geq 50\%$, o specifiškumas $\geq 95\%$, patvirtina diagnozę, esant teigiamam tyrimo rezultatui (SpIN testas) (41). Taigi svarbu pergaltvoti laparoskopinės diagnostikos svarbą ir atsižvelgti į galimas rizikas, kylančias procedūros metu.

Be to, prieš chirurgines sunkios GE, dažniausiai tiesiosios žarnos, parametriumo, dubens visceralinės fascijos ir šlapimtakio, intervencijas, galima naudoti įvairius papildomus vaizdinius tyrimo metodus, tokius kaip daugiasluoksnės kompiuterinės tomografijos enteroklizė (MDCT-e) ir MRT enteroklizė (MRT-e), KT kolonografiją su kontrastine medžiaga (MDCT), dvigubo kontrasto bario klizmos (DCBE), siekiant išsiaiškinti visas įmanomas ligos lokalizacijas (7). Tokia metodika yra naudinga, norint įvertinti chirurginių operacijų sudėtingumą bei galimų komplikacijų riziką. Tačiau kol kas nėra apibrėžtų konkrečių indikacijų, taikant papildomus vaizdinius tyrimus. Tačiau šių vaizdinių tyrimų svarbai įvertinti dar trūksta papildomų tyrimų ir pakankamo kiekio duomenų.

1.7. GYDYMAS

Sergant GE, dažnai būna sudėtinga pasirinkti tinkamą gydymo metodą. Terapinės galimybės apima medikamentinį ir chirurginį gydymą, o sprendimas turėtų būti priimamas remiantis pacientės ligos istorija, ligos stadija, simptomais ir jų sunkumu, noru pastoti ir asmeniniu moters pasirinkimu (4).

Medikamentinis gydymas yra naudingas stabdant endometrioziinių pažeidimų augimą ir skatinant jų regresiją, o taip pat ir simptomų pagerėjimą. Be to, farmakoterapija atlieka svarbų vaidmenį laikotarpyje prieš ir po chirurginio gydymo. Remiantis Europos žmogaus reprodukcijos ir embriologijos draugijos (ESHRE) gairėmis, pirmos eilės gydymui naudojami progestinai ir kombinuoti geriamieji kontraceptikai (COC), kurie skatina hiperprogestogeninę būseną, kad būtų slopinama ovuliacija ir sumažėtų endometrioziinių pažeidimų dydis (1 lentelė) (42). Esant nepakankamam pirmos eilės gydymui, kiaušidžių steroidų gamybai slopinti naudojamos antrosios eilės priemonės - gonadotropiną atpalaiduojančio hormono (GnRH) analogai (42). Trečiosios eilės gydymui gal būti skiriamas danazolis, slopinantis liuteinizuojančio hormono (LH) poveikį ir steroidogenezę. Aromatazės inhibitoriai (AI) endometriozių gydyme nėra veiksmingi, tačiau, vartojami kartu su kitais ovuliaciją slopinančiais vaistais, jie gali mažinti vietinio estrogeno sekreciją endometrioziiniuose implantuose (4). Tačiau, dėl turimų duomenų apie AI poveikį

trūkumo, šie vaistai turėtų būti svarstomi tik esant atsparumui įprastiniam hormoniniam bei chirurginiam gydymui (43). Taip pat medikamentinį gydymą gerinti ir praturtinti galima tinkamu gyvenimo būdu, dieta, kurioje gausu daržovių ir omega-3 polinesočiųjų riebalų rūgščių, ir mažinant raudonos mėsos, kavos kiekį ir alkoholio vartojimą (4). Be to, stebimas daug žadantis medžiagų, veikiančių mastocitų funkciją ir uždegimą, vartojimas, o ypač moterims, kurios negali taikyti hormonų terapijos arba nori pastoti. Tyrimuose pastebėtas teigiamas ultramikronizuoto palmitoiletiolamilamido (um-PEA) ir komikronizuoto palmitoiletiolanomido/polidatino (m(PEA/PLD)) poveikis endometriozės lemiams skausmo simptomams bei gyvenimo kokybei ir psichologinei savijautai, kadangi šie vaistai mažina putliųjų ląstelių aktyvumą ir uždegiminį procesą (44).

1 lentelė. Medikamentinio gilesios endometriozės gydymo variantai

Medikamentas	Vartojimo būdas	Privalumai	Trūkumai
Progestinai ir COC	Vartojimas per burną; injekcija į raumenį ar poodį; priemonės, įvedamos į gimdą; odos pleistrai ar makšties žiedai.	Veiksmingai palengvina su GE susijusius simptomus; ilgalaikis saugumas; vartojimas per burną	Šalutinis poveikis - nenormalus kraujavimas iš gimdos, pykinimas, krūtų jautrumas, skysčių susilaikymas, nuotaikos pokyčiai, venų tromboembolijos rizika; reikalingas ilgalaikis vartojimas dėl greito skausmo atsinaujinimo nutraukus gydymą.
GnRH analogai	Dažniausias vartojimo būdas - injekcija į raumenį; vartojimas per burną - GnRHant (Elagolix).	Veiksmingas su GE susijusių simptomų palengvinimui; puikūs rezultatai vartojant prieš arba po operacijos, net esant virškinimo simptomatikai.	Reikalinga papildoma hormonų terapija dėl neigiamo poveikio (menopauzės simptomai, kaulų mineralinio tankio sumažėjimas); negali būti tęsiamas ilgiau nei šešis mėnesius dėl hipoeestrogenizmo rizikos; ankstyvas simptomų pasikartojimas nutraukus gydymą.
Danazolis	Dažniausias vartojimo būdas yra per makštį.	Veiksmingas su GE susijusiems simptomams palengvinti; gerai toleruojamas	Šalutinis poveikis kyla dėl hiperandrogenizmo (spuogai, hirsutizmas); nėra kontraceptinės funkcijos.
AI	Vartojimas per burną.	Slopina tik vietinę estrogenų gamybą endometrioziniuose implantuose; daug žadantis poveikis stipraus su endometriozės susijusio skausmo malšinimui; vartojimas per burną	Dar nėra patvirtintas naudojimui klinikinėje praktikoje sergant endometriozės; neveiksmingas, jei nenaudojamas su kitais vaistais, slopinančiais ovuliaciją

Taip pat, šiuo metu yra tiriami ir kiti medikamentiniai metodai. Selektyvūs progesterono receptorių modulatoriai (SPRM) dėl apoptozę skatinančio, priešūždegiminio ir ląstelių proliferaciją slopinančio poveikio gali turėti įtakos pelių endometrioziinių pažeidimų regresijai ir atrofijai (4). Kalbant apie selektyvius estrogenų receptorių modulatorius (SERM), kurie mažina ląstelių branduolio antigeno proliferaciją ir estrogenų receptorių ekspresiją endometriume, stebima daug žadančių rezultatų pelių endometriozių gydyme (43). Tačiau, nepaisant to, SPM ir SERM veiksmingumas GE gydymui dar turi būti nustatytas žmonėms. Taip pat, atsižvelgiant į endometriozių patogenezės veiksnius, ligos gydymui buvo išbandyti tokie vaistai, kaip anti-TNF-alfa, ciklooksigenazės-2 inhibitoriai, augimo faktoriaus inhibitoriai ir endogeninės angiogenezės inhibitoriai (4). Tačiau vis dar trūksta klinikinių įrodymų apie daugumos šių vaistų veiksmingumą ir saugumą.

Chirurginis GE gydymas yra skiriamas pacientams, kurios nereaguoja į medikamentinę terapiją, esant hormonų terapijos kontraindikacijoms, simptomų sunkumui ar nevaisingumui. Šio gydymo tikslas yra visiškai išnaikinti ligą ir pasiekti gerus ilgalaikius skausmo numalšinimo rezultatus ir sumažinti pasikartojimų dažnį, kartu stengiantis išsaugoti susijusių organų funkcinę anatomiją. Dažniausiai operaciniam gydymui yra taikomas laparoskopinis metodas, leidžiantis įvertinti visas anatomines dubens struktūras prieš endometriozių pažeidimų šalinimą (4). Chirurginės procedūros pasirinkimas priklauso nuo pažeidimo dydžio, infiltracijos laipsnio, pažeidimų skaičiaus ir lokalizacijos (14).

Nedideli tiesiosios žarnos mazgeliai <1 cm, prasiskverbę tik į raumeninį sluoksnį ir nesukeliantys spindžio stenozių, gali būti pilnai pašalinami neatveriant žarnyno (4,14). Pagrindinis tiesiosios žarnos skutimo privalumas yra galimybė gydyti žarnyno infiltraciją, neatveriant žarnos sienelės (45,46). Komplikacijos apima atsitiktinę žarnyno perforaciją (2%), tiesiosios žarnos fistulę (0,24%), intraoperacinį kraujavimą (0,08%) ir kateterizaciją ne ilgiau kaip šešias savaites (0,19%) (50). Simptomų ir pažeidimų pasikartojimo rizika po šios procedūros siekia <10% atvejų (4).

Mažų priekinės tiesiosios žarnos sienelės mazgelių <3 cm, įsiskverbusių į raumeninį sluoksnį ir užimančių mažiau nei trečdalį pažeisto žarnyno trakto, šalinimui yra naudojamas uždaros operacijos metodas, leidžiantis iškirpti viso storio pažeistą žarnos sienelės dalį (14). Ši technika leidžia pašalinti lokalizuotus endometriozių mazgus ir sumažina pooperacines infekcines komplikacijas, kadangi procedūros metu žarnynas nėra atveriamas.

Laparoskopinė rektosigminės gaubtinės žarnos rezekcija turėtų būti atliekama esant daugiažidiniams žarnyno pažeidimams, dideliems mazgams (>3 cm) arba stenozei (45,46). Dažniausios šios procedūros komplikacijos yra nesandarumas, po kurio atsiranda tiesiosios žarnos fistulė, kurių dažnis svyruoja nuo 1% iki 18% (4). Taip pat, žarnyno endometriozių operacijos metu

gali būti pažeidžiami nervai, dėl ko atsiranda simpatinė denervacija, lemianti naujai atsiradusį pooperacinį vidurių užkietėjimą (47).

Šlapimtakių endometriozės chirurginė procedūra gali būti konservatyvi (ureterolizė) arba agresyvesnė (ureteroureterostomija, ureteroneocistostomija, nefrektomija). Išoriniai pažeidimai gali būti gydomi ureterolize, o esant vidiniams, reikia pašalinti paveiktą segmentą (48).

Chirurginiam šlapimo pūslės GE gydymui atliekama transuretrinė rezekcija (TUR) ir dalinė cistektomija (segmentinė šlapimo pūslės rezekcija). Esant reikšmingiems endometrioziniams pažeidimams, TUR ir laparoskopinės chirurgijos derinys leidžia pilnai pašalinti mazgą, išsaugoti sveiką šlapimo pūslės audinį ir pagerinti pacienčių gyvenimo kokybę (4).

Operacinis GE gydymas padeda numalšinti skausmo simptomus, o kai kuriuose šaltiniuose pastebėta, jog po chirurginė intervencija didina spontaninio nėštumo dažnį (49). Pooperaciniai endometriozės recidyvai pasitaiko retai ir yra siejami su nepilnu giliųjų endometriozinių pažeidimų pašalinimu (50).

1.8. VAISINGUMAS IR NĖŠTUMAS

Nevaisingumas yra vienas pagrindinių moterų, sergančių endometriozė, išsakomų skundų. Tai yra reprodukcinės sistemos liga, paveikianti vaisingo amžiaus (25-49 m.) moteris, kurios negali pastoti po dvylikos ar daugiau mėnesių nesaugių lytinių santykių (51). Tačiau pastebėtas įrodymų, siejančių GE su negalėjimu pastoti, trūkumas. Manoma, kad moters vaisingumą gali lemti giliosios endometriozės ryšys su kitomis endometriozės formomis, kadangi paviršiniai endometriotiniai implantai, endometriomos ir dubens sąaugos buvo rastos atitinkamai 61%, 50% ir 74% pacientų, turinčių giliuosius endometriozinius mazgus (52). Paviršiniai pilvaplėvės implantai gali išskirti uždegiminius mediatorius pilvaplėvės skystyje, kurie gali pakenkti iš kiaušidžių išėjusiam oocitui ir jo apvaisinimui distalinėje kiaušintakio dalyje. Sąaugos gali iškreipti dubens anatomiją ir trukdyti kiaušintakių funkcijai. Endometriomos gali paveikti folikulogenezę ir oocitų kokybę. Priešingai, giliai pilvaplėvės pažeidimai paprastai yra po sąaugomis, taigi su jais susijęs vietinis uždegimas greičiausiai nepasieks pilvaplėvės ertmės ir neturės poveikio pastojimo procesui. Taigi, galima suabejoti, ar šie pažeidimai turi įtakos vaisingumui. Kita vertus, GE gali turėti netiesioginį poveikį, kurį sukelia seksualinės funkcijos sumažėjimas dėl dispareunijos (52).

Be to, kadangi pagrindinis giliosios endometriozės simptomas yra skausmas, noras susilaukti vaikų dažniausiai kyla tik sumažinus jo simptomatiką, taigi yra sudėtinga išsiaiškinti, kiek moterų, sergančių besimptome giliaja endometriozė, yra vaisingos, ir kiek procentų nevaisingų moterų nenori pastoti, nes jaučia dubens skausmą ar dispareuniją.

Taip pat, reikėtų atkreipti dėmesį į giliosios endometrioze ir adenomiozės ryšį, kadangi pastebėta koreliacija tarp pastarosios ir nevaisingumo (52). Yra nemažai įrodymų, jog adenomiozė dažniau diagnozuojama moterims, sergančioms giliaja endometrioze, palyginti su kitomis šios ligos formomis. Atliktoje sisteminėje apžvalgoje pastebėta, kad nėštumo tikimybė po GE operacijos yra žymiai mažesnė, jei kartu diagnozuojama ir adenomiozė (53).

Taigi, apibendrinant galima teigti, jog būtent kitų endometrioze formų buvimas kartu su giliaja endometrioze, netiesioginis ligos poveikis bei patiriamas skausmas daro įtaką nevaisingumo išsivystymui. Moterys, sergančios GE, dažnai gali išsakyti nevaisingumą, tačiau sunkumą pastoti nebūtinai nulems ši liga.

Taip pat labai svarbu atkreipti dėmesį, kokią įtaką nevaisingumui daro giliosios endometrioze gydymas. Vercellini et al. tyrimo duomenimis, lyginant nevaisingumu besiskundžiančių moterų, sergančių rektovaginaline endometrioze, nėštumo tikimybę po operacijos ir intervencijos netaikius, buvo nustatytas didesnis pastojusių moterų skaičius iš pasirinkusių netaikyti chirurginio gydymo (52). Kitame tyrime pastebėta, kad po gaubtinės ir tiesiosios žarnos GE operacijos nėštumų dažnis buvo 60,6%, iš kurių gyvais gimė 53,9% kūdikių (54). Įvairių kitų šaltinių duomenimis stebima, jog spontaninio nėštumo dažnis netaikant operacinio gydymo ir taikant chirurginę intervenciją reikšmingai nesiskiria (55). Taigi, galima daryti išvadą, kad operacinis gydymas neturi didelės įtakos spontaniniam nėštumui.

Giliajai endometriozei yra būdingos akušerinės komplikacijos – priešlaikinis gimdymas, cezario operacija ir placentos pirmeiga, tačiau nėra duomenų, įrodančių operacijų, atliekamų prieš bandymą pastoti, naudą, norint išvengti tokių kraštutinių komplikacijų (56). Kai kuriuose tyrimuose pastebėta, jog akušerinių komplikacijų rizika nesumažėjo po atliktos GE operacijos, o kituose stebimas galimas komplikacijų ryšys su buvusiomis operacijomis (56). Taigi, siekiant sumažinti akušerinių komplikacijų riziką, patartina vengti GE operacijų, kadangi nėra įrodytą jų nauda, o šaltiniuose randama žala įrodančių teiginių.

Remiantis turimais duomenimis, nevaisingumo problemai spręsti, sergant GE, yra taikomi dirbtinio apvaisinimo metodai, kuriems priklauso IVF ir embrionų perkėlimas, ICSI, embrionų biopsija, PGT ir gametų bei embrionų kriokonservavimas (51). Pagrindinis dirbtinio apvaisinimo būdas, sergant endometrioze, yra IVF. Atliktame tyrime pastebėta, jog taikant šį metodą giliaja endometrioze sergančioms moterims, nėštumo dažnis vidutiniškai siekė 51% (52). Taip pat, svarbu nustatyti ar GE neigiamai veikia IVF veiksmingumą bei ar operacija prieš IVF taikymą turi privalumų. Bianchi et al. tyrime, kuriame moterys rinkosi IVF taikymą be operacijos arba tyrimo taikymą po chirurginės intervencijos, pastebėta, kad IVF procedūra po operacinio gydymo buvo sėkmingesnė, kadangi stebėtas didesnis šių moterų pastojimo dažnis nei operacijos atsisakiusioms

(52). Tačiau, dažnio skirtumas nebuvo toks reikšmingas, kad būtų galima patvirtinti operacijos prieš IVF vertingumą norint pastoti.

IVF nauda, esant GE, gali būti paaiškinama tuo, jog ši procedūra padeda apeiti anatominius iškrypimus ir galimai žalingą dubens aplinką (pilvo ertmės skystį) (57). Tačiau yra įrodymų, jog GE, susijusi su kitomis endometrioze rūšimis, gali lemti mažesnę IVF sėkmės tikimybę, kadangi buvusios chirurginės kiaušidžių intervencijos, sergančioms kiaušidžių endometrioma, gali neigiamai paveikti IVF rezultatą dėl pažeisto jų rezervo (58). Taip pat svarbu, jog neigiamą poveikį IVF procedūrai gali turėti ir patologinė gimdos peristaltika, sergant GE, sunkindama embriono implantaciją (52).

Taip pat labai svarbu pabrėžti, jog IVF taikymas be operacinės intervencijos gali kelti riziką GE sergančioms moterims, kadangi procedūrai reikalinga kiaušidžių stimuliacija gali paskatinti endometriozių pažeidimų augimą, taip padidinant komplikacijų riziką (52). Nors ir labai retai, tačiau šaltiniuose pranešama apie žarnyno perforacijos, pneumotorakso ar netgi pilvo kraujagyslių plyšimo komplikacijas (59,60). Tačiau manoma, jog operacinis endometriozių pažeidimų pašalinimas prieš IVF turėtų būti pateisinamas tik esant dideliame komplikacijų dažniui, kurios šiuo metu išsakomos tik itin retais pavieniais atvejais (52).

Taigi, remiantis turima informacija, galima teigti, kad operacinis GE gydymas neturi didelės reikšmės moterų spontaniniam pastojimui. Iš kitos pusės, IVF metodas didina liga sergančiųjų nėštumo dažnį. Prieš dirbtinį apvaisinimą atliekamos chirurginės GE intervencijos nauda nėra iki galo įrodyta, o šaltiniuose randama ir operacijos žalą įrodančių teiginių. Tačiau chirurginio gydymo prieš IVF taikymą įtakos įrodymui dar trūksta duomenų.

Atsižvelgiant į medikamentinį GE gydymą, pastebėta, kad nors ir ši terapija užkerta natūralaus apvaisinimo kelią, ji nėra nesuderinama su IVF metodu, kadangi vaistų skyrimas gali būti laikinai nutrauktas taikant dirbtinį apvaisinimą, o ilgalaikė medikamentinė terapija prieš IVF taikymą gali net padidinti procedūros sėkmės tikimybę (52).

Taip pat, be IVF yra taikoma ir ICSI metodika. Atliekant IVF, kiaušialąstės ir spermatozoidai sudedami kartu, kad įvyktų apvaisinimas, o naudojant ICSI, į kiekvieną kiaušinėlį įleidžiamas vienas spermatozoidas (61). ICSI yra veiksmingas metodas esant vyrų nevaisingumui, kai būdingas prastas spermatozoidų skaičius ar judrumas.

Bet kokių atveju, galutinis sprendimas turėtų būti priimamas pačios pacientės. Specialistai privalo išsamiai ir suprantamai informuoti moteris apie procedūrų naudą bei galimas rizikas ir komplikacijas.

2. KLINIKINIS ATVEJIS

28 metų pacientė 2022-11-09 kreipėsi į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) akušerę-ginekologę dėl nevaisingumo, kuris tęsiasi 4 metus.

Gyvenimo anamnezė: vaikystėje sirgo meningitu, atlikta apendektomija.

Šeiminė anamnezė: mama sirgo limfoma, krūties karcinoma.

Ligos anamnezė:

2020-08-23 moteriai atlikta vienos laparoskopinė dešinės kiaušidės cistektomija. Operacijos metu dešinėje kiaušidėje rasta apie 8-9 cm dydžio cistinis darinys, be išaugų, užpildytas tirštu rudu turiniu. Darinys plyšęs, pilvo ertmėje apie 150 ml cistos turinio. Dešinysis kiaušintakis, kairė kiaušidė ir kiaušintakis bei gimda - be pokyčių. Kepenys, taukinė ir žarnynas – be pokyčių. Atlikus operaciją, įvertinus anamnezę, kliniką, objektyvias apžiūras, tyrimu rezultatus bei operacijos radinių duomenis, nustatyta klinikinė diagnozė – N80.1 Kiaušidės endometrioze.

2022-06-29 atlikta dubens organų magnetinio rezonanso tomografija. Tyrimo metu rastos endometrioizinės cistos kiaušidėse - padidėjusi kairė kiaušidė, abipus kiaušidėse įvairaus dydžio endometriomoms būdingi aukšto T1 S1, žemo T1 S1 cistiniai židiniai su skysčio-skysčio paviršiais be aiškių matomų solidinių komponentų – kairėje dauginės apie 52 mm dydžio, o dešinėje viena apie 18 mm dydžio. Abipus nedidelės folikulinės cistos. Taip pat rasti giliosios endometrioze židiniai rektouterininėje dauboje – priekinėje rektosigminės gaubtinės žarnos dalyje (apie 26 mm ilgyje – gilios invazijos požymiai), užpakalinėje gimdos sienelėje – gimdos kūno viduriniame/apatiniame trečdalyje subseroziškai apie 22 mm gylyje, gimdos kaklelio dorzalinėje sienelėje – 15 mm ilgyje, makšties skliauto kairėje.

2022-07-28 atlikta laparoskopinė tiesiosios žarnos rezekcija, kiaušidžių cistų pašalinimas, makšties skliauto ekscizija. Operacijos metu rasta dešinė kiaušidė su 4 cm endometrioma, endometrioidiškai pakitusi kairė kiaušidė apie 8 cm dydžio, kiaušintakiai be matomų pakitimų. Atlikus operaciją, įvertinus anamnezę, kliniką, objektyvias apžiūras, tyrimų rezultatus bei operacijos radinių duomenis, nustatyta klinikinė diagnozė – N80.4 Tiesiosios žarnos ir makšties (rektovaginalinės) pertvaros ir makšties endometrioze.

Taip pat žinoma, jog 2022-07-08 pacientės partneriui buvo nustatyta astenospermija.

Konsultacijos metu VUL SK atlikta transvaginalinė echoskopija - stebima gimda anteverio padėtyje, endometriumas 4,6 mm storio, dešinė ir kairė kiaušidės normalios echostruktūros, stebima 8 antraliniai folikulai dešinėje ir 4 kairėje kiaušidėje.

Pacientei atlikti kraujo tyrimai – TTH tiotropinas (mU/l): 2,444, LT4 laisvas tiroksinas (mmol/l): 11,66, E2 estradiolis (pmol/l): 137, FSH folikulus stimuliuojantis hormonas (U/l): 5,1, LH liuteinizuojantis hormonas (U/l): 3,96, PRL prolaktinas (mU/l): 234,2 – normos ribose, AMH

antimiulerinis hormonas ($\mu\text{g/l}$) 0,32 – žemiau normos ribos.

Taigi, 4 metus esant poros nevaisingumui, vyro spermogramos pokyčiams, bei įvertinus poros anamnezę ir atliktų tyrimų rezultatus (2020 m. patvirtinta endometrioze), suformuota diagnozė – N97.8 Kitos prigimties moters nevaisingumas, ir indikuojamas IVF/ICSI ciklas.

Pagalbinio apvaisinimo metu taikytas antagonistų protokolai, pacientė stimuliuota alfa gonadotropiniais 300 TV, taikyta 10 stimuliacijos dienų.

2023-04-19 moteriai atlikta kiaušidžių punkcija - gauta 12 kiaušialąsčių. Taikant IVF metodą apvaisino 10 kiaušialąsčių, o iš jų susiformavo 3 blastocistos.

2024-04-24 3-ią parą po IVF procedūros į moters gimdą perkeltas 1 embrionas, tačiau pacientei pastoti nepavyko.

Po 2 mėnesių buvo suplanuotas šaldytų embrionų perkėlimas, buvo ruošama slopintame cikle su estradioliu ir progesteronais. 2023-07-28 buvo perkelti 2 šaldyti embrionai, tačiau pacientė nepastojė

2023-11-21 pacientė lankėsi VUL SK pas gydytoją endokrinologą dėl skydliaukės patologijos.

2023-06-28 atliktuose kraujo tyrimuose – TTH (mU/l) 4,927, nuo to laiko vartojo levotiroksiną 50 mcg x 1. Konsultacijos metu atlikti kraujo tyrimai: TTH tirootropinas (mU/l) 4,348, Jon. Ca (mmol/l): 1,02. Nustatyti nukrypimai – TTH ir jonizuoto Ca sumažėjimas.

Pacientei suteiktos rekomendacijos ir gydymas: L-thyroxini 50 mcg x 1 dieną, Boncel 25000 TV x 1 per savaitę, po mėnesio vitaminas D 4000 TV x 1 per dieną. Kontrolinis TTH paskirtas po 2-3 mėn., rekomenduota sekti vitamino D ir Ca kiekį kraujyje.

2024-02-06 pora tirta genetiko – atlikti kariotipai, tačiau patologijos nenustatyta. Pacientė daugiau nesikreipė į VUL SK dėl pakartotinės pagalbinio apvaisinimo procedūros.

3. APTARIMAS

Šiame darbe nagrinėjamas klinikinis atvejis – gilioji endometrioze, pasireiškianti kartu su kitomis ligos formomis, ir su ja susijęs nevaisingumas. Gilioji endometrioze pacientei nustatyta prieš daugiau nei 3 mėnesius, kiaušidžių endometrioma operuota prieš 5 metus, o nevaisingumas stebimas 4 metus. Į kliniką moteris kreipėsi būtent dėl nevaisingumo problemos, o sprendžiant iš anamnezės, endometrioze jai buvo diagnozuota kitoje įstaigoje, taigi nėra galimybės įvertinti su liga susijusių skundų. Įprastai, išsakomi skundai, atsižvelgus į pacientės GE lokalizaciją, dėl makšties pažeidimo galėtų būti dismenorėja, dispareunija, tepimas po lytinių santykių, užsitęsios menstruacijos, lėtinis dubens skausmas ir pilvo jautrumas, o esant rektosigmoidinės storosios žarnos endometriozei, galėtų pasireikšti skausmingas tuštinimasis, dischezija, diarėja, pilvo pūtimas,

vidurių užkietėjimas, žarnyno spazmai ar žarnyno nepraeinamumas (14). Tačiau, kadangi pacientė konsultacijos metu neišsakė daugiau jokių skundų, išskyrus nevaisingumo problemą, galima manyti, jog ankstesnė kiaušidžių endometriomos ir GE operacija buvo sėkminga simptomų atžvilgiu.

Iš anamnezės žinome, kad pacientei, siekiant diagnozuoti GE ir planuoti gydymo strategiją, buvo atliktas MRT tyrimas. Jame rasta endometrioidinės cistos kiaušidėse, giliosios endometriožės židiniai priekinėje rektosigminės gaubtinės žarnos dalyje, užpakalinėje gimdos, jos kaklelio dorzalinėje bei makšties skliauto sienelėse. Šiame tyrime buvo stebimas tipinis giliosios endometriožės vaizdas – T2 sekoje hipointensiniai židiniai pažeistų organų sienelėse (7). Be to, iš ligos anamnezės žinoma, jog tiek kiaušidžių endometriomai, tiek GE taikytas gydymas buvo chirurginė intervencija. Pacientei 2 kartus dėl endometriomos atlikta laparoskopinė kiaušidžių cistektomija, o dėl GE - laparoskopinė tiesiosios žarnos rezekcija ir makšties skliauto ekscizija. Būtent rezekcijos operacija buvo atlikta dėl ligos diaugiažidininiškumo ir mazgelių dydžio, siekiant maksimaliai sumažinti ligą. Svarbu paminėti, jog nors ir chirurginė intervencija yra efektyvi simptomų malšinimui, kai kuriuose literatūros šaltiniuose pastebėta, kad operacija neturi reikšmingo poveikio moterų spontaniniam nėštumui, o tokios procedūros gali net padidinti akušerinių komplikacijų riziką (52,54,56).

Taigi, reikėtų apvarstyti, ar GE operacinis gydymas yra būtinas planuojant nėštumą, jei nesama ūmių ligos simptomų. Tačiau, laparoskopijos vaidmuo prieš IVF yra prieštaringas, nes nėra atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų duomenų, o retrospektyvinių tyrimų išvados yra įvairios. Kai kuriuose tyrimuose nebuvo pranešta apie nėštumo dažnio padidėjimą po operacinio gydymo, o kituose skelbiama, jog nėštumų padaugėjo, ypač žarnyną pažeidžiančios GE atveju. Kai kurie duomenys rodo, kad IVF gali būti naudingesnis be laparoskopinės operacijos taikymo, o kai kurioms pacientėms, turėjusioms chirurginę intervenciją, nėštumo dažnis po IVF buvo žymiai didesnis nei po pakartotinės laparoskopinės operacijos. Taigi, norinčioms pastoti moterims galima rekomenduoti taikyti IVF, o ne kartoti chirurginę rezekciją siekiant pagerinti vaisingumą (62).

Dėl turimų anamnestinių duomenų ir klinikos, pacientei atlikta trasvaginalinė echoskopija, kurioje stebimos normalaus echogeniškumo kiaušidės, kairė galimai mažesnė dėl atlikto laparoskopinio dauginių cistų pašalinimo, abiejose kiaušidėse normalus antrinių folikulų kiekis, o gimda matoma normalioje anteversinėje padėtyje, endometriumas 4,6 mm storio. Taigi patologijos atliekant TVE nebuvo nustatyta.

Atlikus kraujo tyrimus, rasta sumažėjęs AMH antiimiuleringo hormono kiekis kraujyje - 0,32 (μg/l) (norma 25-29 m. 1,20-8,76). Sergančių kiaušidžių endometrioma moterų kraujyje gali būti stebimas mažesnis AMH lygis nei bendrojoje populiacijoje, kurį lemia gali tiesioginis kiaušidžių pažeidimas, įvykęs laparoskopinio endometriomų pašalinimo metu (63).

Taip pat svarbu paminėti, kad pacientės partneriui buvo nustatyta astenospermija, siekianti 27%. Astenospermija yra apibrėžiama kaip mažesnis nei 50% spermatozoidų judrumas, o tai gali būti viena iš vyrų nevaisingumo priežasčių (64). Dėl šios priežasties reikėtų pagalvoti ir apie vyro nevaisingumo gydymą.

Taigi, 4 metus pacientei nepavykus pastoti, esant vyro spermogramos pokyčiams bei įvertinus moters anamnezę ir atliktų tyrimų duomenis - indikuotas IVF/ICSI ciklas. Šiais laikais, IVF ir embriono perkėlimo metodas yra atliekamas iki 25% moterų, sergančių endometrioze (65). ICSI yra rekomenduojama esant vyrų spermos pokyčiams. Pagalbinio apvaisinimo metu buvo taikomas antagonistų protokolas, pacientė stimuliuota alfa gonadotropinais 300 TV, taikyta 10 stimuliacijos dienų. Kiaušidžių stimuliacija yra vienas iš pagrindinių sėkmingo apvaisinimo in vitro ir embrionų perkėlimo veiksmų, leidžiančių išgauti daug sveikų apvaisinamų oocitų, o tuo pačiu - daug embrionų. Stimuliacija paprastai apima gonadotropinų ir GnRH analogų vartojimą (66). Dažniausiai naudojami protokolai yra ilgasis GnRH agonistų (GnRH-ag) slopinamasis protokolas ir GnRH antagonistų (GnRH-ant) stimuliacijos protokolas. Palyginti su GnRH agonistų protokolu, GnRH antagonistų protokolas lemia panašų nėštumo dažnį, tačiau šiuo metodu išvengiama galimų kiaušidžių cistų ir perimenopauzinių simptomų dėl hipofizės desensibilizacijos, suteikiama trumpesnė gydymo trukmė ir mažesnis gonadotropino suvartojimas, dėl ko sumažėja kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromo rizika (67). Šio atvejo metu, iš 12 kiaušidžių punkcijos metu gautų kiaušialąsčių, taikant IVF metodą apvaisino 10, iš kurių susiformavo 3 blastocistos. Tačiau nei vienas embriono perkėlimas nebuvo sėkmingas ir pacientei pastoti nepavyko. Kaip žinoma, IVF veiksmingumas GE sergančioms moterims siekia 51%, taigi geri rezultatai pasiekiami tik pusė atvejų. Šiame aprašytame atvejuje, pacientei nustatyta ne tik rektovaginalinės pertvaros ir makšties endometrioze, tačiau iš kiaušidžių endometrioma, tai galimai nulemia dar mažesnę dirbtinio apvaisinimo rezultatą. Gali būti, jog operacinis kiaušidžių endometriomų pašalinimas irgi neigiamai paveikė IVF rezultatą dėl pažeisto kiaušidžių rezervo ir sutrikdytos ovuliacijos. Be to GE būdinga patologinė gimdos peristaltika gali trikdyti embriono implantaciją, taip sunkinama apvaisinimo procesą.

Po kelių mėnesių pacientė lankėsi pas endokrinologą, siekiant išsiaiškinti ir atmesti ar galimai patvirtinti autoimuninę skydliaukės nevaisingumo priežastį. Atliktuose kraujo tyrimuose nustatytas padidėjęs TTH kiekis kraujyje, dėl ko pacientė vartoja levotiroksiną 50 mcg kartą per dieną. Skydliaukės funkcijos sutrikimas dažnai stebimas vaisingo amžiaus moterims ir yra nepriklausomai susijęs su nepalankiomis vaisingumo ir nėštumo pasekmėmis spontinio pastojimo atveju arba po pagalbinio apvaisinimo (68). Taigi, nevaisingumą išsakančioms moterims, bandančioms pastoti, yra svarbu sekti TTH ir ATPO rodiklius. Hipotirozė yra susijusi su padidėjusia vaisingumo problemų ir nėštumo komplikacijų rizika bei sukelia daugybę hormonų

pokyčių, dėl kurių sutrinka ovuliacijos procesas. JAV atliktame tyrime pastebėta, jog hipotirozė dažniau pasireiškė moterims sergančioms endometrioze lyginant su sveika populiacija (69). Ištirta, kad endometriumo ląstelės gali gaminti skydliaukės hormonus, reaguodamos į TTH, o taip pat pastebėta, jog ne gimdos endometriumo implantai gali ekspresuoti TTH receptorių, taip paskatindami skydliaukę stimuliuojančio imunoglobulino susidarymą. Autoimuninė skydliaukės liga yra siejama su nepalankiomis nėštumo pasekmėmis, didesne persileidimo ir priešlaikinio gimdymo rizika tiek spontaninio nėštumo metu, tiek po dirbtinio apvaisinimo. Taigi, esant TTH koncentracijos padidėjimui kraujyje, negalima atmesti neigiamo hipotirozės poveikio vaisingumui.

Be to, po pusės metų pora buvo ištirta genetiko, tačiau jokios patologijos nebuvo nustatyta, taigi genetines nevaisingumo priežastis galima atmesti.

Šiame aprašome klinikiniam atvejuje susipina daugybė ligos veiksnių, galinčių lemti pacientės nevaisingumą. Žinoma, jog sunkumui pastoti įtaką gali daryti ir pati endometrioze, kadangi moteris serga kiaušidžių endometriomą, sutrikdančią normalią ovuliaciją. Tačiau svarbu paminėti, jog laparoskopinis kiaušidžių cistų pašalinimas taip pat galėjo sutrikdyti jų rezervą, o kadangi operacija buvo ne viena, dėl pooperacinių sąaugų galėjo sutrikti ir kiaušintakių praeinamumas. Manoma, jog GE, būdama pati viena nenulemia nevaisingumo, tačiau egzistuojama kartu su kitomis endometrioze formomis, gali turėti ryšį su sunkumu pastoti, o tuo pačiu ir lemti prastesnę dirbtinio apvaisinimo sėkmės tikimybę, taip veikdama nevaisingumo aspektą. Iš kitos pusės, IVF metodo metu naudojama hormoninė stimuliacija gali net paskatinti GE augimą ir proliferaciją. Taip pat svarbu, jog GE gali turėti ir netiesioginį poveikį nevaisingumui, kadangi dėl ligai būdingos dispareunijos bei dubens skausmo gali būti stebimas seksualinės funkcijos sumažėjimas. Taigi, nors pati gilioji endometrioze tiesiogiai gali ir nedaryti įtakos moters nevaisingumui, tačiau, turėdama ryšį su kitomis ligos formomis ar veikdama netiesiogiai, ši liga dažniausiai yra neatsiejama nuo nevaisingumo problemos, lemiančios prastą pacienčių gyvenimo kokybę ir psichosocialinę gerovę.

IŠVADOS

Moksliniuose tyrimuose skelbiama, jog endometrioze yra gana plačiai paplitusi liga, kuria serga apie 10% vaisingo amžiaus moterų. GE paplitimas bendroje moterų populiacijoje siekia nuo 1% iki 6,4%, o iš sergančiųjų endometrioze, ši ligos forma paplitusi apie 20%. Taigi, yra keletas pagrindinių endometrioze klasifikacijos sistemų: rASRM, ENZIAN, EFI ir AAGL klasifikacijos.

Giliosios endometrioze patogenezė remiasi keletu teorijų, tačiau dar nėra iki galo patvirtinta. Manoma, jog endometrioze gali būti ląstelių, dengiančių vidaus organus ir pilvo sieną, metaplazijos reiškiny - tai vadinama celominės metaplazijos teorija. Taip pat, šiais laikais

dažniausiai manoma, jog endometriozę sukelia retrogradinės menstruacijos. Be to, teigiama, kad endometriumo ląstelės gali keliauti krauju ar limfa ir pasklidusios gali sukelti endometriozę tarsi navikinių ląstelių metastazės. Dar viena teorija teigia, jog endometriozę išsivysto dėl defektų vaisiaus organogenezės metu. Taip pat, giliosios endometriožės pažeidimų vystymasis gali būti siejamas su gerybiniu augliu, kilusiu iš Douglaso maišelio. Be to, labai svarbu paminėti, jog gilioji endometriožė turi žymų genetinį pagrindimą, stebint mutacijas tam tikruose genuose. Svarbu suprasti, jog ligos etiologiją lemia daugybė įvairių faktorių, tokių kaip endometriožė šeimos istorijoje, ankstyvas pirmųjų menstruacijų amžius, ilgi bei sunkūs menstruacijų ciklai, pasikartojantis audinių pažeidimas ir atstatymas jų metu, aplinkos tarša, maisto ir gėrimų vartojimas, gyvenimo būdas, vėlyvas pirmasis nėštumas, įvairios cheminės medžiagos ar stresas.

Endometriumo ląstelės, įsiskverbusios į audinius, esančius už gimdos ertmės ribų, auga sudarydamos endometriožinius pažeidimus. Aprašomi trys skirtingi ligos fenotipai: kiaušidžių endometrioma, paviršinė pilvaplėvės endometriožė ir gilioji infiltruojanti endometriožė. Histologiškai GE būtų galima išskirti į gerai diferencijuotą liaukinę, gryną stromos ar gryną liaukinę arba mišrios diferenciacijos, bei gryną nediferencijuotą liaukinę struktūrą. Svarbu, jog ligos patogenezėje dalyvauja daugybė įvairiausių faktorių. Viena iš pagrindinių GE savybių yra priklausomybė nuo estrogenų, o taip pat būdingas ir atsparumas progesteronui. Sergant endometrioze, organizme yra stebimas padidėjęs pagrindinių priešūždegiminių citokinų, pilvaplėvės oksidacijos baltymų produktų kiekis. Ligos metu aktyvėja angiogenezė, neovaskuliarizacija, neuronų augimas. Šiai ligai yra būdinga tai, jog ląstelės neturi programuotos ląstelių žūties mechanizmų – sutrinka jų apoptozė, kurią lemia atsparumas progesteronui bei sustiprėjęs estrogenų antiapoptozinis signalas.

Gilioji endometriožė gali lemti įvairiausius simptomus: nevaisingumą, nuovargį, dismenorėją, dispareuniją, virškinimo ar šlapimo trakto problemas, dubens, apatinės pilvo dalies, nugaros bei galvos skausmą. Svarbu tai, jog šios ligos pasireiškimas priklauso nuo anatominės ligos lokalizacijos, o simptomai įvairuoja priklausomai nuo lytinių hormonų kiekio ir dažnai paūmėja menstruacijų metu.

Giliosios endometriožės diagnostika yra pagrįsta klinikiu ir fiziniu ištyrimu, instrumentiniais tyrimais ir laparoskopiniu pažeidimų nustatymu, atliekant biopsiją ir histologinius ištyrimą. Pirmos eilės vaizdinis tyrimas, naudojamas GE diagnostikoje, yra TVE, kuri yra populiari dėl jos prieinamumo ir sąlyginai žemos kainos. Pacientėms, kurioms pastarasis tyrimas nebuvo informatyvus, kaip antros eilės priešoperacinės diagnostikos metodas yra taikomas MRT, kuris laikomas geriausiu vaizdinimo metodu endometriozei nustatyti, nes jis lemia patikimesnę diagnostiką. Auksiniu diagnostikos standartu laikomas laparoskopinis tyrimas su histologiniu pažeidimų įvertinimu, tačiau dėl tyrimo invaziškumo diagnostiniais tikslais jis nėra plačiai

naudojamas.

Terapinės GE gydymo galimybės apima medikamentinę ir chirurginę gydymą. Medikamentinė terapija yra naudinga stabdant endometriozių pažeidimų augimą ir skatinant jų regresiją, simptomų pagerėjimą ir atlieka svarbų vaidmenį laikotarpyje prieš ir po chirurginio gydymo. Chirurginis GE gydymas yra skiriamas pacientėms, kurios nereaguoja į medikamentinę terapiją, esant hormonų terapijos kontraindikacijoms, simptomų sunkumui ar nevaisingumui. Operacinio gydymo tikslas yra visiškai išnaikinti ligą ir pasiekti gerus ilgalaikius skausmo numalšinimo rezultatus ir sumažinti pasikartojimų dažnį, kartu stengiantis išsaugoti susijusių organų funkcinę anatomiją.

Nevaisingumas yra vienas pagrindinių moterų, sergančių endometrioze, išsakomų skundų, tačiau pastebėtas įrodymų trūkumas, siejančių ligą su sunkumu pastoti. Manoma, kad moters vaisingumą greičiausiai lemia giliosios endometriozės ryšys su kitomis endometriozės formomis, tačiau liga gali turėti netiesioginį poveikį nevaisingumui. Jam gydyti, sergant GE, yra taikomi dirbtinio apvaisinimo metodai, kuriems priklauso IVF ir embrionų perkėlimas, ICSI, embrionų biopsija, PGT ir gametų bei embrionų kriokonservavimas. IVF procedūra yra naudinga, nes padeda apeiti anatominius iškrypimus ir galimai žalingą dubens aplinką, tačiau yra įrodymų, jog GE, susijusi su kitomis endometriozės rūšimis, gali lemti mažesnę IVF sėkmės tikimybę.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Gordts S, Koninckx P, Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis. *Fertil Steril*. 2017 m. gruodžio 1 d.;108(6):872-885.e1.
2. Yovich JL. The History of Endometriosis Preceding Sampson. *Med J Obstet Gynecol* [Prieiga per internetą]. 2020 m. gegužės 9 d. [žiūrėta 2025 m. gegužės 7 d.]; Adresas: <https://www.jscimedcentral.com/article/The-History-of-Endometriosis--Preceding-Sampson>
3. Pszczółowska M, Walczak K, Kołodziejczyk W, Kozłowska M, Kozłowski G, Gachowska M, ir kt. Understanding Deep Endometriosis: From Molecular to Neuropsychiatry Dimension. *Int J Mol Sci*. 2025 m. sausio 20 d.;26(2):839.
4. D'Alterio MN, D'Ancona G, Raslan M, Tinelli R, Daniilidis A, Angioni S. Management Challenges of Deep Infiltrating Endometriosis. *Int J Fertil Steril*. 2021 m. balandžio;15(2):88–94.
5. Szylit NA, Raiza LCP, Leal AAS, Podgaec S. Epidemiology with real-world data: deep endometriosis in women of reproductive age. *Einstein São Paulo*. 2025 m. kovo 24 d.;23:eAO1259.
6. Yuan X, Wong BWX, Randhawa NK, Win TPP, Chan YH, Ma L, ir kt. Factors associated with deep infiltrating endometriosis, adenomyosis and ovarian endometrioma. *Ann Acad Med Singapore*. 2023 m. vasario;52(2):71–9.
7. Bazot M, Daraï E. Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques. *Fertil Steril*. 2017 m. gruodžio 1 d.;108(6):886–94.
8. Lee SY, Koo YJ, Lee DH. Classification of endometriosis. *Yeungnam Univ J Med*. 2021 m. sausio;38(1):10–8.

9. Paola VD, Manfredi R, Castelli F, Negrelli R, Mehrabi S, Mucelli RP. Detection and localization of deep endometriosis by means of MRI and correlation with the ENZIAN score. *Eur J Radiol.* 2015 m. balandžio 1 d.;84(4):568–74.
10. Soliman AM, Surrey ES, Bonafede M, Nelson JK, Vora JB, Agarwal SK. Health Care Utilization and Costs Associated with Endometriosis Among Women with Medicaid Insurance. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019 m. gegužės;25(5):566–72.
11. Koninckx PR, Ussia A, Keckstein J, Wattiez A, Adamyan L. Epidemiology of subtle, typical, cystic, and deep endometriosis: a systematic review. *Gynecol Surg.* 2016 m. lapkričio;13(4):457–67.
12. Tosti C, Pinzauti S, Santulli P, Chapron C, Petraglia F. Pathogenetic Mechanisms of Deep Infiltrating Endometriosis. *Reprod Sci.* 2015 m. rugsėjo;22(9):1053–9.
13. Orr NL, Albert A, Liu YD, Lum A, Hong J, Ionescu CL, ir kt. mutations and endometriosis burden of disease. *J Pathol Clin Res.* 2023 m.;9(4):302–12.
14. Foti PV, Farina R, Palmucci S, Vizzini IAA, Libertini N, Coronella M, ir kt. Endometriosis: clinical features, MR imaging findings and pathologic correlation. *Insights Imaging.* 2018 m. balandžio;9(2):149–72.
15. Gasner A, P A A. Physiology, Uterus. StatPearls [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [žiūrėta 2025 m. balandžio 10 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557575/>
16. Seracchioli R, Raimondo D, Di Donato N, Leonardi D, Spagnolo E, Paradisi R, ir kt. Histological evaluation of ureteral involvement in women with deep infiltrating endometriosis: analysis of a large series. *Hum Reprod.* 2015 m. balandžio 1 d.;30(4):833–9.
17. Zuber M, Shoaib M, Kumari S. Magnetic resonance imaging of endometriosis: a common but often hidden, missed, and misdiagnosed entity. *Pol J Radiol.* 2022 m.;87:e448–61.
18. Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, Valentin L, Leone FPG, Van Schoubroeck D, ir kt. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 m.;48(3):318–32.
19. Takeuchi M, Matsuzaki K, Harada M. Endometriosis, a common but enigmatic disease with many faces: current concept of pathophysiology, and diagnostic strategy. *Jpn J Radiol.* 2024 m.;42(8):801–19.
20. Leone Roberti Maggiore U, Inversetti A, Schimberni M, Viganò P, Giorgione V, Candiani M. Obstetrical complications of endometriosis, particularly deep endometriosis. *Fertil Steril.* 2017 m. gruodžio 1 d.;108(6):895–912.
21. Mori T, Ito F, Koshiba A, Kataoka H, Takaoka O, Okimura H, ir kt. Local estrogen formation and its regulation in endometriosis. *Reprod Med Biol.* 2019 m. birželio 18 d.;18(4):305–11.
22. Han SJ, O'Malley BW. The dynamics of nuclear receptors and nuclear receptor coregulators in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2014 m. liepos;20(4):467–84.
23. Joshi NR, Miyadahira EH, Afshar Y, Jeong JW, Young SL, Lessey BA, ir kt. Progesterone Resistance in Endometriosis Is Modulated by the Altered Expression of MicroRNA-29c and FKBP4. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 m. spalio 25 d.;102(1):141–9.
24. González-Foruria I, Santulli P, Chouzenoux S, Carmona F, Chapron C, Batteux F. Dysregulation of the ADAM17/Notch signalling pathways in endometriosis: from oxidative stress to fibrosis. *Mol Hum Reprod.* 2017 m. liepos 1 d.;23(7):488–99.
25. Scutiero G, Iannone P, Bernardi G, Bonaccorsi G, Spadaro S, Volta CA, ir kt. Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev.* 2017 m.;2017:7265238.

26. Chung MS, Han SJ. Endometriosis-Associated Angiogenesis and Anti-angiogenic Therapy for Endometriosis. *Front Glob Womens Health*. 2022 m. balandžio 5 d.;3:856316.
27. Tham WP. Polypoid endometriosis of post vaginal fornix: utility of MRI imaging of pelvis with diffusion weighted imaging for diagnosis. 2016 m.;71(3).
28. Nezhat C, Main J, Paka C, Nezhat A, Beygui RE. Multidisciplinary Treatment for Thoracic and Abdominopelvic Endometriosis. *JSLs*. 2014 m.;18(3):e2014.00312.
29. van Stein K, Schubert K, Ditzen B, Weise C. Understanding Psychological Symptoms of Endometriosis from a Research Domain Criteria Perspective. *J Clin Med*. 2023 m. birželio 15 d.;12(12):4056.
30. Selntigia A, Exacoustos C, Ortoleva C, Russo C, Monaco G, Martire FG, ir kt. Correlation between endometriosis and migraine features: Results from a prospective case-control study. *Cephalalgia*. 2024 m. kovo 1 d.;44(3):03331024241235210.
31. González-Mesa E, Moya-Bejarano D, Butrón-Hinojo CA, Marín-Sánchez P, Blasco-Alonso M, Jimenez-López JS, ir kt. Correlates of Sexual Function in a Sample of Spanish Women with Endometriosis. *J Clin Med*. 2021 m. spalio 26 d.;10(21):4957.
32. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2017 m. kovo;6(1):34–41.
33. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Research*. 2019 m.;8:F1000 Faculty Rev-529.
34. Noventa M, Saccardi C, Litta P, Vitagliano A, D'Antona D, Abdulrahim B, ir kt. Ultrasound techniques in the diagnosis of deep pelvic endometriosis: algorithm based on a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2015 m. rugpjūčio 1 d.;104(2):366–383.e2.
35. Lima R, Abdalla-Ribeiro H, Nicola AL, Eras A, Lobao A, Ribeiro PA. Endometriosis on the uterosacral ligament: a marker of ureteral involvement. *Fertil Steril*. 2017 m. birželio 1 d.;107(6):1348–54.
36. Pateman K, Holland TK, Knez J, Derdelis G, Cutner A, Saridogan E, ir kt. Should a detailed ultrasound examination of the complete urinary tract be routinely performed in women with suspected pelvic endometriosis? *Hum Reprod*. 2015 m. gruodžio 1 d.;30(12):2802–7.
37. Bazot M, Bharwani N, Huchon C, Kinkel K, Cunha TM, Guerra A, ir kt. European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of pelvic endometriosis. *Eur Radiol*. 2017 m. liepos 1 d.;27(7):2765–75.
38. Nisenblat V, Prentice L, Bossuyt PM, Farquhar C, Hull ML, Johnson N. Combination of the non-invasive tests for the diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Prieiga per internetą]. 2016 m. [žiūrėta 2025 m. gegužės 7 d.];(7). Adresas: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012281/full>
39. Millischer AE, Salomon LJ, Santulli P, Borghese B, Dousset B, Chapron C. Fusion imaging for evaluation of deep infiltrating endometriosis: feasibility and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 m.;46(1):109–17.
40. Lorusso F, Scioscia M, Rubini D, Stabile Ianora AA, Scardigno D, Leuci C, ir kt. Magnetic resonance imaging for deep infiltrating endometriosis: current concepts, imaging technique and key findings. *Insights Imaging*. 2021 m. liepos 22 d.;12(1):105.
41. Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Prieiga per internetą]. 2016 m. [žiūrėta 2025 m. gegužės 7 d.];(2). Adresas: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009591.pub2/full>

42. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, ir kt. ESHRE guideline: endometriosis†. *Hum Reprod Open*. 2022 m. vasario 26 d.;2022(2):hoac009.
43. Bedaiwy MA, Alfaraj S, Yong P, Casper R. New developments in the medical treatment of endometriosis. *Fertil Steril*. 2017 m. kovo 1 d.;107(3):555–65.
44. Stochino Loi E, Pontis A, Cofelice V, Pirarba S, Fais MF, Daniilidis A, ir kt. Effect of ultramicrosized-palmitoylethanolamide and co-microsized palmitoylethanolamide/polydatin on chronic pelvic pain and quality of life in endometriosis patients: An open-label pilot study. *Int J Womens Health*. 2019 m.;11:443–9.
45. Laganà AS, Vitale SG, Trovato MA, Palmara VI, Rapisarda AMC, Granese R, ir kt. Full-Thickness Excision versus Shaving by Laparoscopy for Intestinal Deep Infiltrating Endometriosis: Rationale and Potential Treatment Options. *BioMed Res Int*. 2016 m.;2016:3617179.
46. Donnez O, Roman H. Choosing the right surgical technique for deep endometriosis: shaving, disc excision, or bowel resection? *Fertil Steril*. 2017 m. gruodžio 1 d.;108(6):931–42.
47. Roman H, Darwish B, Bridoux V, Chati R, Kermiche S, Coget J, ir kt. Functional outcomes after disc excision in deep endometriosis of the rectum using transanal staplers: a series of 111 consecutive patients. *Fertil Steril*. 2017 m. balandžio 1 d.;107(4):977-986.e2.
48. Buttice S, Laganà AS, Mucciardi G, Marson F, Tefik T, Netsch C, ir kt. Different patterns of pelvic ureteral endometriosis. What is the best treatment? Results of a retrospective analysis. *Arch Ital Urol E Androl*. 2016 m. gruodžio 30 d.;88(4):266–9.
49. Zanelotti A, DeCherney AH. Surgery and Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2017 m. rugsėjo;60(3):477–84.
50. Zakhari A, Delpero E, McKeown S, Tomlinson G, Bougie O, Murji A. Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020 m. spalio 6 d.;27(1):96–107.
51. Esteves SC, Humaidan P, Roque M, Agarwal A. Female infertility and assisted reproductive technology. *Panminerva Med [Prieiga per internetą]*. 2019 m. sausio [žiūrėta 2025 m. balandžio 10 d.];61(1). Adresas: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R41Y2019N01A0001>
52. Somigliana E, Garcia-Velasco JA. Treatment of infertility associated with deep endometriosis: definition of therapeutic balances. *Fertil Steril*. 2015 m. spalio;104(4):764–70.
53. Vercellini P, Consonni D, Barbara G, Buggio L, Frattaruolo MP, Somigliana E. Adenomyosis and reproductive performance after surgery for rectovaginal and colorectal endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2014 m. birželio 1 d.;28(6):704–13.
54. Raos M, Mathiasen M, Seyer-Hansen M. Impact of surgery on fertility among patients with deep infiltrating endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023 m. sausio;280:174–8.
55. Daraï E, Cohen J, Ballester M. Colorectal endometriosis and fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 m. vasario;209:86–94.
56. Maignien C, Santulli P, Marcellin L, Korb D, Bordonne C, Dousset B, ir kt. Infertility in women with bowel endometriosis: first-line assisted reproductive technology results in satisfactory cumulative live-birth rates. *Fertil Steril*. 2021 m. kovo;115(3):692–701.
57. Colombi I, Ginetti A, Cannoni A, Cimino G, d'Abate C, Schettini G, ir kt. Combine Surgery and In Vitro Fertilization (IVF) in Endometriosis-Related Infertility: When and Why. *J Clin Med*. 2024 m. gruodžio 2 d.;13(23):7349.
58. Yang C, Geng Y, Li Y, Chen C, Gao Y. Impact of ovarian endometrioma on ovarian responsiveness and IVF: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2015 m. liepos 1 d.;31(1):9–19.

59. Setúbal A, Sidiropoulou Z, Torgal M, Casal E, Lourenço C, Koninckx P. Bowel complications of deep endometriosis during pregnancy or in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2014 m. vasario 1 d.;101(2):442–6.
60. Costa A, Sartini A, Garibaldi S, Cencini M. Deep Endometriosis Induced Spontaneous Colon Rectal Perforation in Pregnancy: Laparoscopy Is Advanced Tool to Confirm Diagnosis. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2014 m.;2014(1):907150.
61. Aggarwal B, Evans AL, Ryan H, Martins da Silva SJ. IVF or ICSI for fertility preservation? *Reprod Fertil*. 2021 m. kovo 5 d.;2(1):L1–3.
62. Purusothaman V, Garneau AS, Goodman LR. Live and let DIE: a closer look at deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2021 m. balandžio;115(4):913–4.
63. Romanski PA, Brady PC, Farland LV, Thomas AM, Hornstein MD. The effect of endometriosis on the antimüllerian hormone level in the infertile population. *J Assist Reprod Genet*. 2019 m. birželio;36(6):1179–84.
64. Asthenospermia - an overview | ScienceDirect Topics [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. balandžio 10 d.]. Adresas: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/asthenospermia#>
65. Bonavina G, Taylor HS. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Front Endocrinol*. 2022 m. spalio 26 d.;13:1020827.
66. Orvieto R. Stop GnRH-agonist/GnRH-antagonist protocol: a different insight on ovarian stimulation for IVF. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2023 m. sausio 30 d.;21:13.
67. Zhu S, Lv Z, Song L, Zhang Q, Fan Y, Li J. Estradiol pretreatment in GnRH antagonist protocol for IVF/ICSI treatment. *Open Med*. 2022 m. lapkričio 21 d.;17(1):1811–20.
68. Unuane D, Velkeniers B. Impact of thyroid disease on fertility and assisted conception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 m. liepos 1 d.;34(4):101378.
69. Şerifoğlu H, Arinkan SA, Pasin O, Vural F. Is there an association between endometriosis and thyroid autoimmunity? *Rev Assoc Médica Bras*. 69(6):e20221679.