



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicinos studijų programa
Klinikinės medicinos instituto Akušerijos ir ginekologijos klinika
Aira Jucaitytė, VI kursas, 15 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Kiaušintakio endometriozė: klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga
Endometriosis of the Fallopian Tube: Case Report and Literature Review

Darbo vadovas

Doc. dr. Daiva Bartkevičienė

Klinikos vadovas

Prof. dr. Diana Ramašauskaitė

Vilnius, 2025
aira.jucaityte@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1. SANTRUMPOS	3
2. SANTRAUKA.....	4
3. SUMMARY.....	5
4. ĮVADAS.....	6
5. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS.....	7
6. LITERATŪROS APŽVALGA.....	11
6.1. LITERATŪROS PAIEŠKOS STRATEGIJA	11
6.2. ISTORIJA	11
6.3. EPIDEMIOLOGIJA	12
6.4. KLASIFIKACIJA	14
6.5. PATOGENEZĖ IR LIGOS ATSIKADIMO HIPOTEZĖS.....	15
6.5.1. Sampsono teorija	15
6.5.2. Endometriumo ląstelių limfinės ir kraujagyslinės diseminacijos ir implantacijos teorija.....	16
6.5.3. Celomo metaplazijos teorija	16
6.5.4. Miulerio liekanų teorija	16
6.5.5. Kamieninių ląstelių teorija.....	17
6.6. ETIOLOGINIAI IR PATOFIZIOLOGINIAI MECHANIZMAI	17
6.6.1. Endokrininiai mechanizmai.....	17
6.6.2. Imuniniai ir uždegiminiai mechanizmai	18
6.6.3. Oksidacinis stresas.....	19
6.6.4. Genetinis mechanizmas	20
6.6.5. Aplinkos veiksniai	20
6.7. RIZIKOS VEIKSNIAI.....	21
6.8. KLINIKINIAI POŽYMIAI.....	21
6.9. DIAGNOSTIKA	24
6.10. GYDYMO METODAI	28
6.10.1. Medikamentinis gydymas	29
6.10.2. Chirurginis endometrioze gydymas	33
6.10.3. Kombinuotas operacinis ir farmakologinis gydymas	35
6.10.4. Alternatyvi medicina	36
6.10.5. Naujas gydymo požiūris	37
6.11. PROGNOZĖ	38
7. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI	40
8. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	41
9. PADĖKA	45
10. PRIEDAI	46

1. SANTRUMPOS

AAGL - Amerikos ginekologų laparoskopuotojų asociacija (*angl. American Association of Gynecologic Laparoscopists*)

AI – aromatazės inhibitoriai

ASRM – Amerikos reprodukcinės medicinos draugija (*angl. American Society for Reproductive Medicine*)

CAM – papildoma ir alternatyvioji medicina (*angl. Complementary and Alternative Medicine*)

CA 125 – kiaušidžių vėžio žymuo

COX-1, COX-2 – ciklooksigenazė-1, ciklooksigenazė-2

EFI - endometriozės vaisingumo indeksas (*angl. Endometriosis Fertility Index*)

ESHRE – Europos žmogaus reprodukcijos ir embriologijos draugija (*angl. European Society of Human Reproduction and Embryology*)

GnRH – gonadotropiną atpalaiduojantis hormonas

HE4 – žmogaus epididymio baltymas 4 (*angl. Human Epididymis Protein 4*)

HSG – histerosalpingografija

IUI - intrauterininė inseminacija (*angl. Intrauterine insemination*)

IUS-LNG – levonorgestrelį išskirianti gimdos spiralė

IVF – apvaisinimas mėgintuvėlyje (*angl. In vitro fertilization*)

KMI – kūno masės indeksas

KMT – kaulų mineralinis tankis

KT – kompiuterinė tomografija

MF – makrofagai

miRNR (mikroRNR) – mikro ribonukleino rūgštis

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo

PSO – Pasaulio Sveikatos Organizacija (*angl. World Health Organization*)

SKT – sudėtinės kontraceptinės tabletės

TNF- α – navikų nekrozės faktorius-alfa (*angl. Tumor necrosis factor-alpha*)

TVUG – transvaginalinis ultragarsas

VEGF – kraujagyslių endotelio augimo faktorius (*angl. Vascular endothelial growth factor*)

2. SANTRAUKA

Kiaušintakio endometrioze tai reta, tačiau kliniškai reikšminga endometrioze forma, kuriai būdingas endometriumo tipo ląstelių augimas kiaušintakio audiniuose. Klinikinis pasireiškimas gali būti labai įvairus, nuo besimptomės eigos iki stipraus lėtinio dubens skausmo, dismenorėjos, dispareunijos ar net nevaisingumo.

Endometrioze dažniausiai diagnozuojama reprodukcinio amžiaus moterims, tačiau literatūros duomenimis, ji gali būti nustatoma ir paauglėms ar net pacientėms po menopauzės. Kiaušintakio endometrioze yra ypač svarbi dėl tiesioginės įtakos vaisingumui. Liga gali lemti kiaušintakių nepraeinamumą (obstrukciją), sąaugų susidarymą, peristaltikos sutrikimus ar kitus funkcinis bei struktūrinius pokyčius, kurie trikdo apvaisinimo procesą. Pastaraisiais dešimtmečiais, visame pasaulyje, o taip pat ir Lietuvoje, fiksuojamas nevaisingumo atvejų augimas, viena iš pagrindinių priežasčių yra endometrioze. Remiantis literatūros duomenimis, apie 30–40 proc. visų moterų nevaisingumo atvejų yra susiję su kiaušintakių obstrukcija, iš kurių reikšminga dalis gali būti nulemta endometrioze židinių. Proksimalinis kiaušintakių nepraeinamumas, kuris dažnai siejamas su endometrioze, sudaro nuo 10 iki 25 proc. visų šių atvejų. Nepaisant aiškios klinikinės reikšmės, kiaušintakio endometrioze dažnai lieka nedidžiama dėl nespecifinių simptomų bei ribotų galimybių ją nustatyti taikant neinvazinius metodus. Ji dažniausiai diagnozuojama tiriant nevaisingumo priežastis arba atsitiktinai atliekant diagnostinę laparoskopiją. Ankstyvas kiaušintakio endometrioze nustatymas yra labai svarbus siekiant laiku pradėti gydymą, kuris reikšmingai padidina vaisingumo tikimybę ir sumažina ligos progresavimą. Diagnostikai taikomi ultragarso, kompiuterinės tomografijos, magnetinio rezonanso tomografijos ir laparoskopijos tyrimai, padedantys įvertinti anatominę struktūrą bei pažeidimų mastą. Gydymas priklauso nuo simptomų intensyvumo, pacienčių amžiaus ir reprodukcinio planų – taikomi tiek medikamentiniai (hormoniniai), tiek chirurginiai metodai. Kompleksinis požiūris padeda ne tik sumažinti simptomus, bet ir pagerinti gyvenimo kokybę bei vaisingumo rodiklius.

Darbe pateikiamas 48 metų pacientės klinikinis atvejis, kai pacientė kreipėsi į Vilniaus universiteto Santaros klinikas, Akušerijos ir ginekologijos skyrių dėl aciklinių kraujavimų ir maudžiančio skausmo apatinėje pilvo dalyje. Nagrinėjamas klinikinis atvejis atitiko kiaušintakio endometriozei būdingą kliniką, tačiau pagal vaizdinių diagnostinių tyrimų duomenis buvo įtartas piktybinio naviko procesas. Galutinė diagnozė, kiaušintakio endometrioze, buvo patvirtinta tik atlikus histologinį tyrimą, o tai parodo šios patologijos diagnostikos sudėtingumą ir būtinybę taikyti invazinius metodus galutinei diagnozei.

Raktažodžiai: endometrioze, kiaušintakio endometrioze, nevaisingumas, kiaušintakių obstrukcija.

3. SUMMARY

Fallopian tube endometriosis is a rare yet clinically significant form of endometriosis characterized by the growth of endometrial-like cells within the fallopian tubes. Endometriosis the clinical presentation varies widely - from asymptomatic cases to severe chronic pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia, and even infertility.

Although endometriosis most commonly affects women of reproductive age, studies indicate it may also occur in adolescents and postmenopausal women. Fallopian tube endometriosis is of particular concern due to its direct impact on fertility. It may cause tubal obstruction, adhesions, peristaltic dysfunction, and other functional or structural alterations that impair fertilization. In recent decades, the incidence of infertility has risen globally, including in Lithuania, with endometriosis identified as one of the leading causes. Literature indicates that 30 – 40 percent of female infertility cases are linked to tubal obstruction, a significant portion of which may be attributed to endometriotic lesions. Proximal tubal occlusion accounts for 10 – 25 percent of these cases and is frequently associated with endometriosis.

Despite its clinical importance, fallopian tube endometriosis often goes undiagnosed due to nonspecific symptoms and the lack of effective non-invasive diagnostic tools. It is most commonly detected during infertility workups or incidentally during diagnostic laparoscopy. Early diagnosis of fallopian tube endometriosis is crucial, as timely treatment can significantly improve fertility outcomes and reduce long-term complications. Diagnostic approaches include ultrasonography, magnetic resonance imaging (MRI), and laparoscopy. Treatment strategies depend on symptom severity, patient age, and reproductive plans, and include hormonal therapies and surgical interventions. A multidisciplinary and individualized approach can effectively reduce symptoms and improve both quality of life and fertility outcomes.

The thesis presents a clinical case of a 48-year-old female patient who sought medical attention due to acyclic bleeding and a dull pain in the lower abdomen. The clinical presentation was consistent with fallopian tube endometriosis, however, imaging studies raised suspicion of a neoplastic process. The final diagnosis, fallopian tube endometriosis, was confirmed only after histological examination, highlighting the diagnostic complexity of this condition and the necessity of invasive methods to establish a definitive diagnosis.

Keywords: endometriosis, fallopian tube endometriosis, tubal endometriosis, infertility, tubal obstruction.

4. ĮVADAS

Endometrioze – tai lėtinė uždegiminė liga, kuriai būdingas gimdos gleivinę dengiančių endometriumo tipo ląstelių augimas už gimdos ertmės ribų [1,2]. Šios ląstelės, reaguodamos į hormoninius pokyčius organizme, sukelia vietinį uždegimą, audinių pažeidimus ir įvairaus pobūdžio simptomus, tarp kurių dažniausiai pasitaikantys - skausmas ir nevaisingumas. Remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, endometrioze diagnozuojama maždaug 10 proc. reprodukcinio amžiaus moterų, o tai sudaro apie 190 mln. moterų visame pasaulyje [2].

Įvairių epidemiologinių tyrimų duomenimis, endometrioze diagnozuojama net 35–50 proc. moterų, kurios kenčia nuo lėtinio dubens skausmo arba susiduria su nevaisingumu [3]. Tai viena dažniausių ginekologinių ligų, labiausiai paveikiančių vaisingo amžiaus moteris ir daranti neigiamą poveikį ne tik fizinei sveikatai, bet ir psichosocialinei ar emocinei savijautai [4]. Nustatyta, kad moterims, sergančioms endometrioze, nevaisingumo rizika padidėja net 2–5 kartus, palyginus su šia liga nesergančių moterų populiacija [5].

Endometriozės simptomatika dažniausiai išryškėja jauname amžiuje, tačiau nuo pirmųjų nusiskundimų iki tikslios diagnozės nustatymo praeina vidutiniškai 8-12 metų [5,6]. Endometrioze pasireiškia įvairiais, nespecifiniais ginekologiniais simptomais, tokiais kaip dismenorėja, dispareunija, lėtinis dubens skausmas ir nevaisingumas, todėl ši liga ilgą laiką lieka nedidžiuota [1,5]. Dažniausiai endometrioze lokalizuojasi kiaušidėse, gimdos paviršiuje, kryžkaulio raiščiuose ar dubens pilvaplėvėje, viena iš retesnių, tačiau kliniškai reikšmingų formų yra kiaušintakio endometrioze. Skirtingai nuo kitų endometriozės formų, kiaušintakio endometriozės paplitimas nėra tiksliai žinomas, tačiau dėl svarbaus kiaušintakių vaidmens apvaisinimo procese net nedideli jų struktūriniai ar funkciniai pakitimai gali lemti sutrikusį kiaušintakių praeinamumą bei sumažėjusią vaisingumo tikimybę [1,7]. Dėl nespecifinių simptomų ši forma dažnai diagnozuojama atsitiktinai - atliekant laparoskopiją dėl endometriozės ar nevaisingumo priežasties išaiškinimo [8].

Pastaruoju metu vis daugiau dėmesio skiriama endometriozės daromam poveikiui gyvenimo kokybei. Literatūroje pabrėžiama, kad šios ligos sukelti simptomai daro neigiamą poveikį pacienčių fizinei, psichologinei bei socialinei gerovei [4]. Endometriozės įtaka gyvenimo kokybei tampa vis aktualesne tema ne tik klinikiniu, bet ir visuomenės sveikatos lygmeniu, skatinančia ieškoti efektyvesnių diagnostikos, gydymo ir psichosocialinės pagalbos sprendimų, orientuotų į visapusišką pacienčių gerovę.

Darbo tikslas: Apžvelgti Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose nustatytą kiaušintakio endometriozei klinikinį atvejį ir remiantis naujausia mokslinė literatūra aptarti ligos ypatybes, diagnostikos galimybes, gydymo svarbą ir galimas komplikacijas.

Darbo uždaviniai:

1. Apžvelgti kiaušintakio endometriozei klinikinį atvejį, atkreipiant dėmesį į klinikinius simptomus, diagnostiką ir gydymą.
2. Remiantis mokslinė literatūra atskleisti kiaušintakio endometriozei patologiją.
3. Išnagrinėti šios ligos svarbą, priežastis, klinikinį pasireiškimą, diagnostiką ir gydymo ypatumus.
4. Aptarti kiaušintakio endometriozei ir nevaisingumo aktualumą.

5. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

Nusiskundimai ir anamnezė

48 metų pacientė 2022 m. kreipėsi į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Akušerijos ir ginekologijos skyrių dėl aciklinių kraujavimų ir maudžiančio pobūdžio skausmo apatinėje pilvo dalyje.

Gyvenimo anamnezė

Pacientė gimdžiusi keturis kartus, nėštumo nutraukimų ir persileidimų neturėjo. Menopauzės dar nepasiekusi. Ankstesnių ginekologinių operacijų ir gretutinių ligų neturi. Šeiminė onkoginekologinė anamnezė neigiama. 2021 m. buvo atliktas onkocitologinis tepinėlis (OCT), kurio metu intraepitelinių pakitimų ar piktybinio naviko požymių nenustatyta.

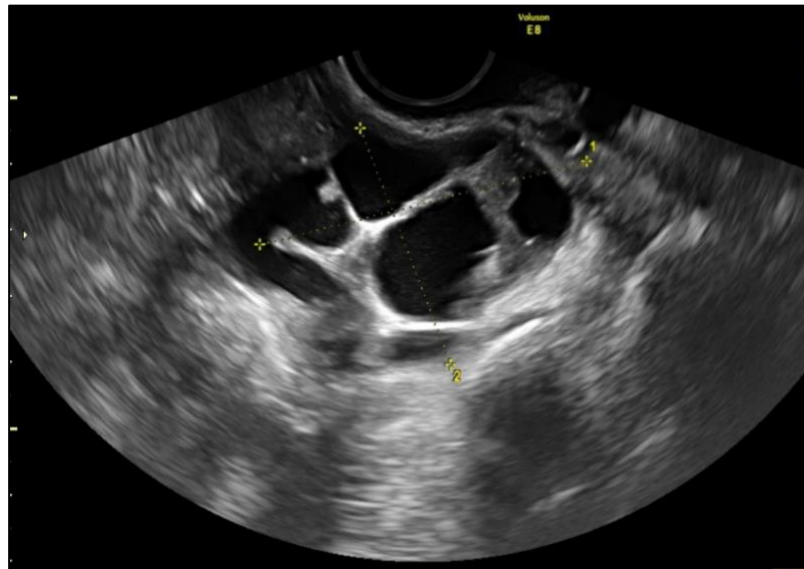
Bendroji būklė objektyvaus ištyrimo metu

Objektyvios apžiūros metu bendra būklė buvo patenkinama, pacientė sąmoninga ir kontaktiška. Kūno sudėjimas normosteniškas. Kūno temperatūra 36,6°C. Širdies veikla aiški, ritmiška, tonai aiškiai girdimi. Pulsas 73 k/min. Arterinis kraujo spaudimas 126/80 mm/Hg. Plaučių auskultacijos metu buvo išklausomas vezikulinis alsavimas, be karkalų. Pilvasčiuopiant minkštas, neskausmingas, pilvaplovės dirginimo simptomas neigiamas. Oda ir matomos gleivinės be pakitimų.

Ginekologinės apžiūros metu vulva – be pakitimų, makštis - be matomų patologijų su negausiomis ir įprastomis išskyros. Gimdos kaklelio ektopija. Gimda palpuojant neskausminga, paslanki ir normalaus dydžio. Priegimdžiai - laisvi. Gimdos priedų padidėjimas iš kairės pusės.

Diagnosticiniai tyrimai

Atlikus transvaginalinį ultragarsinį tyrimą, gimdos ertmėje aptiktas hiperechogeniškas, 1 cm darinys. Dešiniųjų gimdos priedų srityje buvo stebimas daugiakamerinis 6,1 x 3,6 cm dydžio darinys su ryškia kraujotaka (1 pav.). Kiaušidėse patologinių pakitimų nestebėta, mažajame dubenyje laisvo skysčio ar papildomų darinių neužfiksuota. Diagnozės patikslinimui planine tvarka buvo paskirta kaklo, krūtinės ląstos, pilvo ir dubens organų kompiuterinė tomografija (KT) su kontrastine medžiaga. KT tyrimo metu ties dešine kiaušide ir gimdos užpakaline siena vizualizuota nereguliarios formos, 6,9 x 3,6 cm dydžio, skysčio tankio struktūra su plonomis pertvaromis. Radiologinis vaizdas taip pat kėlė įtarimą dėl galimo hidrosalpinkso, tačiau diferencinėje diagnostikoje nebuvo atmesta ir cistinio darinio galimybė. Kairėje kiaušidėje taip pat buvo vizualizuotas 2,5 cm dydžio židiny, būdingas geltonkūnio cistai. Atsižvelgiant į tai, kad KT diferenciacija šiuo atveju buvo suboptimali dėl radiologinio kontrasto ir audinių tankių skirtumo, nebuvo galima aiškiai identifikuoti darinio kilmės, struktūros ar pobūdžio. Papildomų reikšmingų pakitimų KT tyrimo metu nenustatyta. Abiejuose antinksčiuose bei kauliniuose audiniuose židinių nepastebėta, mažajame dubenyje padidėjusių limfmazgių nestebėta. Kairiajame inkste nustatytas smulkus taurelės akmuo.



*1 pav. Transvaginalinis ultragarsinis tyrimas.
Dešiniųjų gimdos priedų daugiakamerinis darinys.*

Papildomai buvo atlikti imunofermentiniai vėžio žymenų tyrimai, siekiant įvertinti galimą darinio piktybiškumo riziką. Gauti rezultatai (CA 125 – 23,0 kU/l; HE4 – 39,2 pmol/l) neviršijo normos ribų. ROMA indeksas (*angl. Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*), įvertintas premenopauzės laikotarpiu, sudarė 4,4 proc., todėl pacientė buvo priskiriama mažos rizikos grupei dėl epitelinio kiaušidžių naviko. Šie duomenys nepagrindžia piktybinio proceso ir leidžia manyti, jog rastas darinys greičiausiai yra gerybinės kilmės (1 lentelė).

1 lentelė. Imunofermentiniai tyrimai.

IMUNOFERMENTINIAI TYRIMAI	REZULTATAI	PAMATINIŲ BIOLOGINIŲ VERČIŲ INTERVALAI AR KLINIKINIŲ SPRENDIMŲ VERTĖS
Vėžio žymuo CA 125 (kU/l)	23,0	<35
HE4 (pmol/l)	39,2	Iki menopauzės <70; Po menopauzės <140
ROMA indeksas (premenopauzė) (%)	4,4	>= 7,4% - didelė rizika; < 7,4% - maža rizika

CA 125 – kiaušidžių vėžio žymuo; HE4 – žmogaus epididymio baltymas 4;

ROMA indeksas - įvertinantis kiaušidžių vėžio riziką.

Operacinis gydymas

Pacientė operuota planine tvarka, intraveninėje nejautroje. Prieš operaciją buvo skirta antibiotikų profilaktika Sol. Cefazolini 1 g į veną. Gimdos kaklelio kanalas išplėstas iki 10 Hegaro plėtikliu ir į gimdos ertmę įvestas histeroskopas. Gimdos ertmės išplėtimui naudotas skystis – Sol. Purisol ir skysčio padavimo slėgis 90 mmHg. Histeroskopijos metu kairėje gimdos sienoje rastas 0,5 cm polipas, dėl esamų indikacijų buvo atlikta polipektomija, polipo pašalinimas rezektoskopu.

Atlikus 10 mm pjūvį odoje ir pradūrus priekinę pilvo sieną ties bamba, į pilvo ertmę buvo įvestas optinis troakaras, į apatinius lateralinius pilvo kvadrantus bei ties vidurine pilvo linija buvo įvesti trys papildomi troakariai. Laparoskopijos metu nustatyta, kad dešinieji ir kairieji gimdos priedai iš abiejų pusių buvo sąaugose su užpakaline gimdos siena, tarp jų buvo matomos nedidelės skysčio sankaupos. Dešinėje pusėje stebėtas konglomeratas – padidėjęs kiaušintakis su kiaušide, susijungę tarpusavyje ir suaugę su dubens siena. Taip pat pastebėtos išplitusios pelvioperitoninės sąaugos. Kairioji kiaušidė buvo be matomų patologinių pakitimų. Duglaso ertmė (*angl. Douglas pouch, cul-de-sac*) obliteruota. Operacijos metu atlikta laparoskopinė adheziolizė - sąaugų išdalinimas tarp gimdos priedų ir užpakalinės gimdos sienos. Atlikus sąaugų atidalijimą ir atlaisvinus priedus, atsivėrė dešinysis parametras. Nuspręsta pašalinti pažeistus dešiniuosius gimdos priedus, buvo atlikta salpingoovarektomija. Procedūros metu

nuosekliai ir atsargiai perkirpti bei koaguluoti atitinkami raiščiai - *lig. suspensorium ovarii, mezovarium, lig. ovarii proprium*, taip pat dešinysis kiaušintakis ties gimdos kampu. Priedai pašalinti iš pilvo ertmės endomaišelyje.

Po operacijos paskirti nuskausminamieji, infuzinė skysčių terapija bei tromboembolijos profilaktika, bemiparino natrio druskos tirpalo 2500 TV į poodį. Pooperacinis laikotarpis sklandus, be komplikacijų. Antrą parą po operacijos pacientei buvo pašalinti pilvo ertmėje esantys drenai ir patenkinamos būklės ji išrašyta gydymuisi į namus.

Histologinis tyrimas

Operacijos metu paimti histologiniai preparatai, dešinieji gimdos priedai ir gimdos kūno polipas, buvo išsiųsti į patologijos centrą. Makroskopiškai nustatyta 2 x 1,8 x 1,3 cm dydžio kiaušidė su 0,7 cm cista, užpildyta rudu, tirštu turiniu. Tokio tipo kiaušidžių cistos, kuriose kaupiasi senas kraujas ir hemosiderinas, yra vadinamos endometriomomis, dar žinomomis kaip „šokoladinės cistos“. Be to, aptiktas 7 x 1,8 cm dydžio dilatuotas kiaušintakis su paratubarinėmis cistomis iki 1,1 cm skersmens. Mikroskopinis tyrimas atkleidė keletą reikšmingų pataloginių radinių. Kiaušidėje nustatyti smulkūs cistiniai folikulai, padengti kelių sluoksnių folikulinėmis ląstelėmis su eritrocitais spindyje. Kiaušintakio gleivinė ryškiai dilatuota, su išsilyginusiomis raukšlėmis ir gausia židinine neutrofilų infiltracija subepitelinėje stromoje bei raumeniniame sluoksnyje, kas sufleruoja apie ūminį salpingitą. Taip pat kiaušintakio sienelėje aptikti klasikiniai endometrioze požymiai – endometrinė stroma su gausiai vingiuotomis liaukomis, klotos stulpiniu epitelium bei sekrecijos požymiais. Šalia rasta plonasienių cistų, klotų tubarinio tipo epitelium, būdingų paratubarinėmis cistomis. Gimdos kūno abrazuotoje medžiagoje identifikuoti vėlyvos sekrecijos stadijos endometrio fragmentai su masyviu stromos kolapsu, fibrino trompais, hemoragijomis bei apoptoziniais pakitimais, kurie liudija apie ciklišką hormoninį endometrio atsaką ir patvirtina diagnozuotą funkcinį polipą.

Histologinis tyrimas patvirtino, kad pacientės simptomai – lėtinis dubens skausmas, aciklinis kraujavimas ir įtariamas kiaušintakio funkcijos sutrikimas, buvo susiję su kompleksiniu pataloginiu procesu, kurį sudarė kiaušintakio endometrioze, ūminis uždegiminis salpingitas bei funkciniai kiaušidžių pakitimai (cistos). Papildomai identifikuotas funkcinis gimdos polipas, kuris, tikėtina, prisidėjo prie pacientės patirto aciklinio kraujavimo. Patvirtinti audinių pakitimai leidžia manyti, jog patirti simptomai buvo nulemti minėtų anatominių ir uždegiminių pokyčių organizme. Atsižvelgiant į minėtus duomenis, pasirinktas chirurginis gydymas buvo pagrįstas tiek diagnostiniu, tiek terapiniu požiūriu.

Nustatyta galutinė patloginė diagnozė – kiaušintakio endometrioze, židininis ūminis salpingitas ir hidrosalpinksas. Paratubarinės cistos ir kiaušidės cistiniai folikulai, taip pat endometrio irimas su vėlyvos sekrecijos požymiais.

6. LITERATŪROS APŽVALGA

6.1. LITERATŪROS PAIEŠKOS STRATEGIJA

Literatūros publikacijų paieška atlikta anglų kalba PubMed, Google Scholar bei ScienceDirect elektroninėse duomenų bazėse. Mokslinės literatūros paieškai daugiausiai naudoti paskutinių 15 metų šaltiniai. Straipsnių paieškai naudoti šie raktiniai žodžiai: *endometriosis, fallopian tube endometriosis, tubal endometriosis, infertility, tubal obstruction*.

6.2. ISTORIJA

Endometrioze charakterizuojama kaip lėtinė, progresuojanti ir linkusi atsinaujinti ginekologinė liga, kai audinys, panašus į gimdos gleivinę, auga už jos ribų [1,2]. Ši liga yra sudėtinga, o jos kilmė iki šių dienų yra diskusijų objektas. Nors endometrioze dažniausiai siejama su XX ar XXI amžiumi, pirmieji jos aprašymai aptinkami kur kas ankstesniais laikotarpiais [9]. Literatūros šaltiniuose teigiama, kad su endometrioze siejami simptomai buvo minimi jau senuosiuose Egiptiečių ritiniuose – Eberso papiruse, kuriame aprašytas „skausmingų menstruacinių mėnesinių“ gydymas [9]. Vis dėlto, tuometiniai apibūdinimai buvo pernelyg bendro pobūdžio, todėl šiuolaikiniame medicinos kontekste jų tiesiogiai susieti su endometrioze nėra galimybės.

1690 m. vokiečių gydytojas Daniel Christianus Schrön endometriozę užfiksavo savo daktaro disertacijoje, kurią pavadino „Disputatio inauguralis Medica de Ulceribus Uteri“ (*liet. k. „Medicininė diskusija apie gimdos opas“*) [9,10]. Vis dėlto reikšmingiausią šuolį endometriozės tyrimuose padarė vokiečių patologas Karl Freiherr von Rokitansky, kuris 1860 m. paskelbė pirmuosius endometriozės aprašymus [9,10,11]. Patologas, naudodamasis mikroskopu, tyrė iš pacienčių kūno paimtus audinių mėginius ir nustatė, kad endometriumo ląstelės gali augti netipiškose vietose, tokiose kaip miometriumas (vidurinis gimdos sluoksnis) ir kiaušidės [9]. Šiuos savo radinius K. F. von Rokitansky aprašė straipsnyje „Ueber Uterüsdruisen-Neubildungen in Uterus und Ovarial-Sarcomen“ (*angl. „On neoplasias of the uterine glands in uterine and ovarian sarcomas“*) ir pateikė pirmuosius endometriozės diagnostikos kriterijus [9,11]. Nepaisant to, mokslininkai Ivo Brosens ir Giuseppe Benagiano, plačiai tyrinėję

endometriozę bei kitas reprodukcinės sveikatos problemas, smerkė K. F. Rokitansky už tai, kad jis stebėtus pakitimus apibūdino kaip sarkomas – piktybinius arba nekontroliuojamai plintančius navikus. Jų nuomone, toks apibūdinimas buvo esminė ir nepateisinama klaida [10]. Tačiau dauguma gydytojų endometriozės pradžią vis tiek sieja su K. F. Rokitansky.

6.3. EPIDEMIOLOGIJA

Pasaulyje tikslus endometriozės paplitimas reprodukcinio amžiaus moterų populiacijoje nėra iki galo nustatytas. Tai lemia tiek ligos heterogeniškumas, tiek diagnostikos iššūkiai. Kai kurioms moterims endometrioze gali būti besimptomė, o kitoms pasireikšti įvairiais, nespecifiniais simptomais, dėl to ši liga kartais nėra diagnozuojama arba diagnozuojama pavėluotai.

Remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, endometrioze paveikia nuo 5 iki 10 proc. vaisingo amžiaus moterų, kas sudaro apie 190 mln. moterų visame pasaulyje [2,12]. Lietuvos higienos instituto duomenimis, 2023 m. Lietuvoje buvo užfiksuoti 21 751 sergančiųjų endometrioze atvejai ir pastebėtas reikšmingas sergamumo padidėjimas, lyginant su ankstesniais metais (2 pav.) [13].

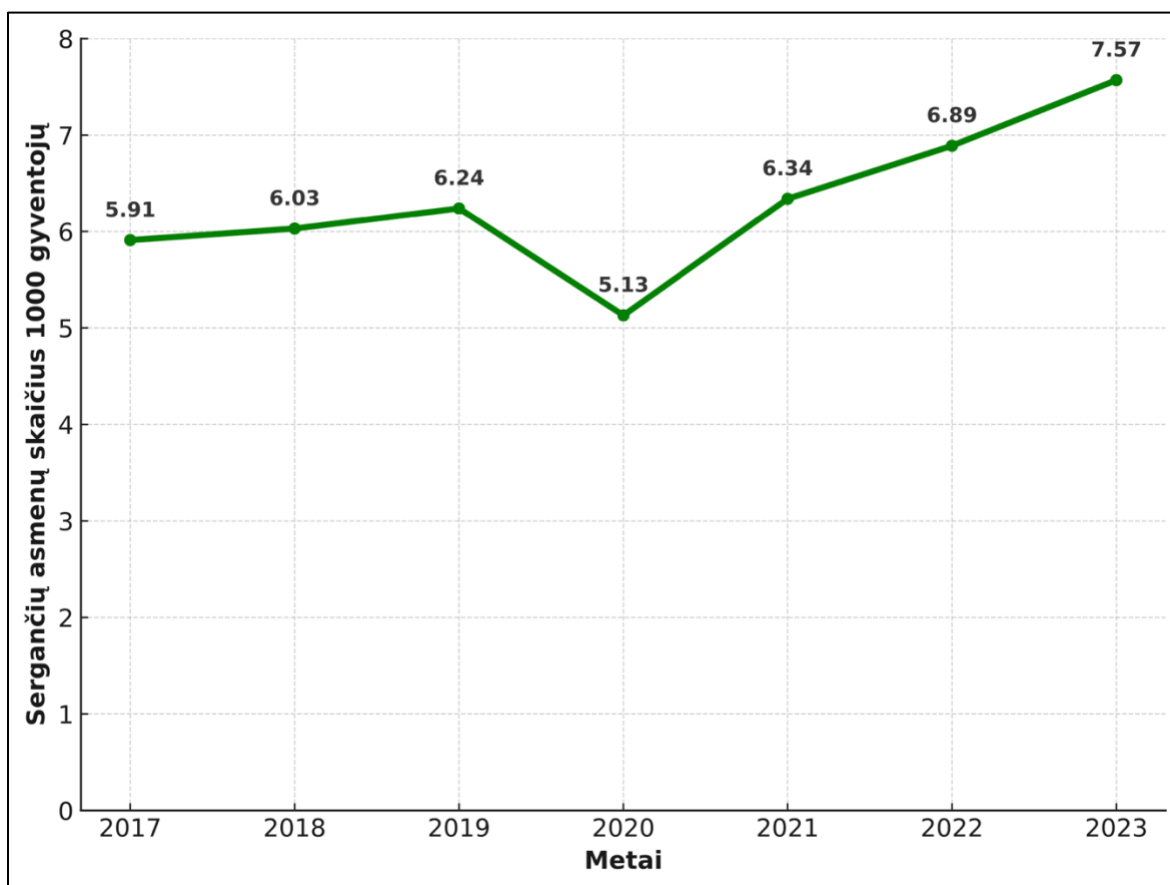
Naujausia mokslinė literatūra rodo, kad bendras endometriozės paplitimo vertinimas pasauliniu mastu keitėsi. Tačiau tarp 1990 ir 2017 m. šalyse, pasižyminčiose aukštu sociodemografiniu indeksu, endometriozės atvejų skaičius, jos paplitimas bei negalios metais matuojama ligos sukeliama našta išliko didelė [14]. Šie duomenys pabrėžia, kad valstybės, turinčios aukštą sociodemografinį indeksą, turėtų ir toliau mažinti endometriozės sukeltą naštą [14].

Remiantis naujausiu Jacob P. Christ ir bendraautorių retrospektyviniu kohortiniu tyrimu, 70 proc. pacienčių, kurioms buvo diagnozuota endometrioze, buvo baltaodės. Lotynų amerikietės sudarė 6 proc., azijietės - 9 proc, o juodaodės - 4,7 proc. Šie duomenys leidžia daryti prielaidą, kad endometrioze dažniau pasireiškia baltaodžių populiacijoje nei kitose etninėse grupėse [15].

Pirmieji endometriozės simptomai gali būti pastebimi labai anksti, net iki 20 metų [16]. O. Tsonis ir bendraautorių atliktame tyrime pastebėtas sergamumo endometrioze skirtumas tarp jaunų merginų ir vyresnių moterų [17]. Jų duomenimis, merginos, kurioms yra 10–14 metų, endometrioze serga rečiau – apie 0,05 proc. Tuo tarpu vyresnės nei 20 metų moterys šia liga serga žymiai dažniau – maždaug 6,1 proc. [17]. Nors šie skaičiai gali būti laikomi pakankamai tiksliais, būtina atsižvelgti į diagnostikos ypatumus dėl laparoskopinio tyrimo invazyvumo, nes jaunos mergaitės šiuo metodu tiriamos retai, todėl tikrasis ligos paplitimas gali būti didesnis, nei rodo statistiniai duomenys [5,17].

Šių dienų kontekste, nevaisingumas išlieka reikšmingu sveikatos iššūkiu visame pasaulyje. Moksliniai tyrimai rodo, kad apie 30 proc. moterų, sergančių endometrioze, susiduria su nevaisingumu, o iki 50 proc. nevaisingų pacienčių diagnozuojama endometrioze [18].

Kryžminio pjūvio tyrime (*angl. cross-sectional study*), kuriame dalyvavo 1170 premenopauzinių pacienčių, į analizę buvo įtrauktos 1112 moterys, atitinkančių įtraukimo kriterijus. Visoms joms dėl įvairių ginekologinių priežasčių buvo atlikta salpingektomija, po kurios histologinio tyrimo metu nustatyta, kad 14,48 proc. (161 pacientė) sirgo kiaušintakių endometrioze. Šios būklės paplitimas reikšmingai padidėjo tarp moterų, kurioms anksčiau buvo diagnozuota endometrioze, siekdamas 37,37 proc., ir buvo dar didesnis tarp pacienčių, sergančių kelių organų endometrioze [19].



2 pav. Lietuvoje endometrioze sergančių asmenų skaičius 1000 gyventojų.

Lietuvos Higienos Instituto duomenys [13].

6.4. KLASIFIKACIJA

Atsižvelgiant į endometriozės klinikinę įvairovę bei anatominius skirtumus, siekiant įvertinti ligos išplitimą, sunkumo laipsnį ir prognozę, buvo sukurtos kelios skirtingos klasifikavimo sistemos. Tarp dažniausiai taikomų – Amerikos reprodukcinės medicinos draugijos (rASRM), ENZIAN, endometriozės vaisingumo indeksas (EFI) bei naujausia Amerikos ginekologų laparoskopuotojų asociacijos (AAGL) klasifikacija [20,26].

Plačiausiai pasaulyje taikoma endometriozės klasifikavimo sistema - Amerikos reprodukcinės medicinos draugijos (*angl. American Society for Reproductive Medicine – ASRM*) parengta rASRM klasifikacija. Ši sistema iki šiol dažnai naudojama klinikinėje praktikoje ir skirstoma į keturias stadijas (I-IV), remiantis chirurginiu židinių dydžiu, lokalizacija bei sunkumo įvertinimu [20,21]. Endometriozės poveikis pacienčių sveikatai gali būti reikšmingas net esant ankstyvosios ligos stadijoms. Vyraujant minimaliai arba lengvai endometriozei (I ir II stadijos), audinių pažeidimas būna nežymus, o liga paprastai apsiriboja tik kiaušidžių, kiaušintakių ar dubens pilvaplėvės paviršiumi [22]. Vis dėlto, net tokiose stadijose moterys gali patirti stiprų dubens skausmą menstruacijų ar lytinių santykių metu. Ligai progresuojant iki vidutinio sunkumo ar sunkios stadijos (III-IV), endometrioziniai pakitimai gali plisti ir net prasiskverbti į gilesnius audinius [22]. Esant endometriozei, židiniai sukelia uždegimą, kuris gali formuoti sąaugas tarp gimdos, kiaušidžių, kiaušintakių ir kitų dubens organų, ribojant jų judrumą ir pažeidžiant funkciją [22].

ENZIAN klasifikacija sukurta siekiant išsamiau įvertinti giliai infiltruojančią endometriozę, kuri dažnai nepatenka į tradicinių sistemų, tokių kaip rASRM, vertinimo kriterijus [20,21]. ENZIAN sistema leidžia tiksliai apibūdinti endometriozės židinių lokalizaciją, dydį bei invazijos gylį, suskirstydama dubens sritis į konkrečias anatomines zonas. Kiekvienai sričiai taikomi raidiniai kodai (A, B, C ir kt.) su skaitmeniniu įvertinimu, nurodančiu pažeidimo mastą [21]. Naujausioje, 2021 m. atnaujintoje versijoje, klasifikacija papildyta papildomais parametrais, tarp kurių svarbus yra T parametras (*angl. Tubae*), skirtas kiaušintakių pažeidimo vertinimui [23]. Šis papildymas itin reikšmingas, nes kiaušintakio endometriozė anksčiau buvo vertinama tik netiesiogiai – per sąaugas ar bendrą stadijavimą, tuo tarpu dabar leidžiama tiksliai apibūdinti, ar pažeistas vienas ar abu kiaušintakiai, ar jie deformuoti, užakę, ar juose stebimas hidrosalpinksas [23].

Endometriozės vaisingumo indeksas (*angl. Endometriosis Fertility Index – EFI*) orientuotas į vaisingumo prognozavimą po chirurginio endometriozės gydymo. EFI apskaičiuojamas remiantis pacientės amžiumi, vaisingumo anamneze ir reprodukcinės sistemos būkle operacijos metu (kiaušidės, kiaušintakiai, fimbrijos) [21,22].

AAGL klasifikacija, sukurta Amerikos ginekologų laparoskopuotojų asociacijos 2021 m., yra moderni endometriozei stadijavimo sistema, skirta integruoti visas ligos formas. Sistema apjungia anatominis radinius su klinicine simptomatika, leidžia objektyviau įvertinti ligos sudėtingumą bei palengvina chirurginių sprendimų priėmimą, nors šiuo metu dar nėra plačiai taikoma klinikinėje praktikoje, tačiau AAGL sistema laikoma pažangiu įrankiu, orientuotu į individualizuotą gydymo planavimą [21,22].

6.5. PATOGENEZĖ IR LIGOS ATsirADIMO HIPOTEZĖS

Terminas „endometrioze“ (*angl. endometriosis*) yra kilęs iš graikų kalbos ir susideda iš trijų reikšmingų dalių: „endo“ – „vidus“, „metra“ – „gimda“ ir „osis“ – „liga“ [24]. Šis pavadinimas siejamas su žodžiu „endometriumas“, kuris apibūdina tik gimdoje esančią gleivinę [24]. Endometrioze yra lėtinė, progresuojanti, uždegiminė liga, kai endometriumo audinys auga už gimdos ertmės ribų [25]. Endometriozei židinius sudaro liaukinės struktūros, stroma ir lygiųjų raumenų skaidulos, kurias aprūpina nervai, limfagyslės bei kraujagyslės [26]. Dėl savo struktūrinio panašumo į endometrio bazinį sluoksnį, šie židiniai reaguoja į hormoninius pokyčius, nes turi estrogenų ir progesteronų receptorius. [26]. Nors endometriozei patogenezė buvo tiriama dešimtmečius, supratimas apie patofiziologinius mechanizmus išlieka nepakankamas. Vyrauja kelios patogenezės hipotezės, kurios paaiškina galimas endometriozei vystymosi priežastis.

6.5.1. Sampsono teorija

Viena iš pirmųjų ir labiausiai pripažintų bei pagrįstų patofiziologinių hipotezių yra retrogradinė menstruacijų teorija [24]. Šią teoriją pirmasis pasiūlė amerikiečių gydytojas John Albert Sampson, kuris teigė, kad endometriozei pagrindinė priežastis gali būti menstruacinio kraujo tekėjimas atgal per kiaušintakius į pilvo ertmę, kur patekusios endometriumo ląstelės implantuojasi ant dubens organų ar pilvaplėvės [25]. Šiame procese endometriumo audinys, kuris įprastai atsiskiria menstruacijų metu, gali patekti į pilvo ertmę, skatindamas ląstelių proliferaciją ir lėtinį uždegimą [24,25]. J. A. Sampson teigė, kad retrogradinės menstruacijos atsiranda, dėl atvirų kiaušintakių ar patologinių gimdos pokyčių, kurios leidžia kraujui tekėti atgal į pilvo ertmę [26,28]. Ši teorija apibūdina daugumą dubens srities endometriozei atvejų, tačiau nepaaiškina tokių formų kaip gilioji infiltruojanti endometrioze ar endometrioze, išplitusios už pilvo ertmės ribų [24]. Vis dar išlieka neaiškumų dėl retrogradinių menstruacijų dažnumo, trukmės, ląstelių sudėties ir skirtumų tarp endometriozei sergančių bei

nesergančių pacienčių [27]. Tyrimų duomenims endometrioze serga ne visos reprodukcinio amžiaus moterys, kurioms pasitaiko retrogradinės menstruacijos, o tai tik įrodo, kad ligos atsiradimui vien jų nepakanka [25]. Tai suteikia pagrindą manyti, jog egzistuoja ir kiti veiksniai, prisidedantys prie šios ligos vystymosi.

6.5.2. Endometriumo ląstelių limfinės ir kraujagyslinės diseminacijos ir implantacijos teorija

Dar viena hipotezė, grindžiama endometriumo ląstelių limfinės ir kraujagyslinės diseminacijos ir implantacijos teorija, buvo pasiūlyta gydytojo Josef Halban [16,29]. Ši teorija grindžiama tuo, kad endometriumo audinys menstruacijų metu gali plisti per gimdos limfinio drenažo sistemą (limfmazgius ir kraujagysles). Gerybinių metastazių teorija yra labai reikšminga, nes ji paaiškina, kaip endometrioze gali išsivystyti per limfmazgius ir kraujagysles tolimuose organuose, tokiuose kaip plaučiai, pleura ar retroperitoninės sritys, kadangi limfiniai kapiliarai randami beveik visuose kūno audiniuose [29].

6.5.3. Celomo metaplazijos teorija

Celominės metaplazijos teorija, pasiūlyta vokiečių gydytojo Robert Meyer, teigia, kad celominės epitelio mezoderminės kilmės ląstelės gali spontaniškai transformuotis (metaplazuotis) į endometriumo struktūrą primenantį audinį [16,25,29]. Tai leidžia paaiškinti endometrioze išsivystymą net ir tuo atveju, kai nėra retrogradinių menstruacijų.

Ši teorija ypač aktuali aiškinant endometrioze atsiradimą moterims, neturinčioms funkcionuojančio endometriumo dėl įgimos gimdos ir viršutinės makšties dalies aplazijos, pavyzdžiui, sergančioms Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) sindromu [1,25]. Nors ši teorija šiuolaikinėje literatūroje dažnai nustelbiama kitų, daugiafaktorinių ligos atsiradimo pobūdžiu grįstų hipotezių, ji vis dar minima kaip alternatyvus paaiškinimas tais atvejais, kai retrogradinė menstruacijos nepaaiškina ligos išplitimo.

6.5.4. Miulero liekanų teorija

Norint išsiaiškinti endometrioze ligos atsiradimą aklajame maišelyje (*angl. cul-de-sac*) ir gimdos kryžmens raiščiuose, dažnai remiasi Miulero liekanų (*angl. Müllerian remnant*) teorija [1]. Pagal šią teoriją endometrioze pakitimai atsiranda iš Miulero latakų, embriologinės kilmės struktūrų iš kurių vystosi moters lytiniai organai – gimda, kiaušintakiai, gimdos kaklelis bei viršutinė makšties dalis [1,30].

Nepaisant įprastos šių latakų regresijos vaisiaus vystymosi metu, kai kurios jų liekanos gali išlikti organizme. Manoma, kad lytinio brendimo metu, stimuliuojant estrogenams, šie likučiai gali diferencijuotis į endometriumo struktūrą primenančius audinius ir suformuoti endometriožinius židinius [25].

6.5.5. Kamieninių ląstelių teorija

Kamieninės ląstelės yra nediferencijuotos ląstelės, turinčios gebėjimą savaime atsinaujinti ir diferencijuotis į įvairius specializuotus ląstelių tipus [25]. Kamieninių ląstelių teorija teigia, kad endometriožės vystymuisi gali turėti įtakos endometriumo kamieninės ar progenitorinės ląstelės, atsakingos už gimdos gleivinės regeneraciją menstruacijų metu. Manoma, kad šios ląstelės, esančios menstruaciniame kraujyje, gali migruoti į kitas kūno vietas ir ten diferencijuotis į endometriumo tipo audinį, taip sukeldamos endometriožės židinių formavimąsi [1]. Hipotezė, kad endometriožiniai židiniai gali būti kloninės kilmės yra grindžiama stebėjimais, endometriumo kamieninės ląstelės pasižymi klonogeninėmis savybėmis ir gebėjimu implantuotis netipinėse anatomicinėse vietose, tokiose kaip kiaušidės, kiaušintakiai ar peritoneumas [25,31]. Šie duomenys leidžia daryti prielaidą, kad kamieninės ląstelės gali reikšmingai prisidėti prie endometriožės inicijavimo ir progresavimo procesų.

6.6. ETIOLOGINIAI IR PATOFIZIOLOGINIAI MECHANIZMAI

Endometriožės vystymasis apima sąveikaujančius endokrininius, imunologinius, prouždegiminius ir proangiogeninius procesus, tačiau šių veiksmų patogeniniai procesai nėra iki galo išaiškinti. Šią ligą gali sukelti keli skirtingi mechanizmai, kaip uždegiminiai veiksniai organizme, sutrikęs imunitetas, hormonų disbalansas, genetiniai – epigenetiniai veiksniai bei supančios aplinkos faktoriai.

6.6.1. Endokrininiai mechanizmai

Lytinių hormonų pokyčiai organizme gali turėti svarbios įtakos endometriumo ląstelių gebėjimui daugintis, prisitvirtinti ir plisti. Endometriožė nuo estrogenų priklauso ir endokrininiam poveikiui jautri liga, kurios išsivystymui pagrindinį vaidmenį atlieka moteriški lytiniai hormonai – estrogenai ir progesteronai. Kiaušidėse sintetinami steroidiniai hormonai, estradiolis ir progesteronas, veikia kaip endometriumo reguliatoriai per atitinkamus giminingus receptorių: estrogeno receptorių ir

progesterono receptorius. Estradiolis, svarbiausias estrogenas, skatinantis endometriumo audinio augimą, ypač proliferacinėje menstruacinio ciklo fazėje, kai endometriumo epitelis proliferuoja reaguodamas į didėjantį estradiolio kiekį. Tuo tarpu progesteronas padeda palaikyti gimdos gleivinę, kad ji būtų tinkama implantacijai bei nėštumui. Jis slopina endometriumo liaukų proliferaciją, neutralizuodamas estradiolio poveikį. Moterys, sergančios endometrioze, gali turėti atsparumą progesteronui ar jo kiekio sumažėjimui, taip pat per didelį jautrumą estrogeno aktyvumui [25,32].

Aromatazės yra fermentai, kurie atlieka svarbų vaidmenį hormonų metabolizme. Šie fermentai priklauso cytochromo P450 fermentų šeimai ir skatina androgenų, vyriškų lytinių hormonų, vartimą estrogenų [32,34]. Aromatazės hiperekspresija lokaliai sukelia estrogenų perteklių, skatindama endometriumo židinių augimą ir proliferaciją [33]. Kai estrogenai veikia per estrogeno receptorius, padidėjęs estrogenų aktyvumas dėl aromatazės hiperekspresijos sutrikdo normalią hormonų pusiausvyrą. Dėl šių veiksnių progesteronas nebesugeba antagonistiskai veikti estrogeno, kas skatina tolimesnį endometriozių židinių formavimąsi. Estrogenai yra esminiai hormonai, atsakingi už endometriumo augimą ir proliferaciją, todėl aromatazės vaidmuo estrogenų sintezėje yra labai svarbus tiek normaliam reprodukcinio ciklo reguliavimui, tiek endometriozių ligos vystymuisi [32, 33].

6.6.2. Imuniniai ir uždegiminiai mechanizmai

Endometrioze – tai lėtinė uždegiminė liga, kuriai būdingas imuninės sistemos disbalansas, sudarantis palankias sąlygas ektočinio endometriumo audinio išlikimui ir proliferacijai. Sutrikus imuninei pusiausvyrai, organizmas tampa nepajėgus efektyviai eliminuoti endometriumo ląstelių, todėl šios gali išgyventi, migruoti ir formuoti patologinius židinius už gimdos ribų [35].

Svarbų vaidmenį šiuose procesuose atlieka įvairios imuninės ląstelės – makrofagai, neutrofilai, natūraliosios ląstelės žudikės (NK ląstelės), T ir B limfocitai. Vienos reikšmingiausių yra makrofagai (MF), kurios veikia ne tik kaip fagocituojančios, bet ir kaip uždegiminius bei audinių faktorius išskiriančios ląstelės [35]. Endometriozių atveju pastebimas padidėjęs makrofagų skaičius pilvaplėvės skystyje ir patologiniuose židiniuose. Aktyviai dalyvaudami angiogeneze ir audinių regeneracijoje, MF išskiria proangiogeninius faktorius, tokius kaip kraujagyslių endotelio augimo faktorius (*angl. Vascular endothelial growth factor – VEGF*), kurie skatina naujų kraujagyslių formavimąsi, būtiną ektočinio audinio išlikimui. Padidėjusi VEGF ekspresija ir ją lydinti angiogeneze glaudžiai koreliuoja su endometriozių progresavimu bei simptomų, ypač skausmo, sunkumu [35]. Tyrimų duomenimis, imuninė sistema gali išvengti ar toleruoti tam tikrus pakitusius audinius ar ląsteles, taip sudarydama palankias sąlygas uždegiminių procesų vystymuisi. Endometriozių pažeidimų vietose stebimas sumažėjęs NK

ląstelių citotoksinis aktyvumas, o tai dar labiau prisideda prie ligos plitimo ir neefektyvaus imuninės sistemos atsako [35,36]. Nors uždegiminis atsakas yra vienas iš pagrindinių endometriozei patogenezės komponentų, tačiau pilvaplovės makrofagai gamina naviko nekrozės faktorių-alfa (TNF- α), kuris stiprina uždegiminiuosius procesus organizme. Be to, endometriozei būdinga padidėjusi uždegiminių citokinų ir chemokinų ekspresija, įskaitant interleukinus (IL-1 β , IL-6, IL-8) ir TNF- α , kurie skatina ląstelių proliferaciją, chemotaksį bei palaiko lėtinį uždegimą [35].

Pastebėta, kad dažnai moterims randami autoantikūnai (IgA, IgG, IgM) prieš endometriumo ir kiaušidžių antigenus. Tai leidžia manyti, kad liga turi autoimuninių bruožų. Susilpnėjusi imuninė kontrolė endometriozei atveju yra panaši į kitų autoimuninių ligų, tokių kaip sisteminė raudonoji vilkligė, alergijos ir autoimuninės kilmės skydliaukės ligos, imunologinį poveikį. Dėl šio ryšio dažnai pasitaiko grybelinės infekcijos (pvz.: kandidozė) ir moterų lytinių takų mikrofloros disbalansas, o tai gali dar labiau komplikuoti klinikinę eigą [35,37].

Viena iš reikšmingų endometriozei pasekmių yra fibrozės vystymasis, pasireiškiantis audinių standėjimu, sąaugų formavimuisi ir lėtiniu dubens skausmu. Fibrozė glaudžiai susijusi su uždegiminiais mediatoriais, imuninėmis ląstelėmis ir audinių remodeliacija. Šiuos procesus skatina tiek lokalūs uždegiminiai veiksniai, tiek hormoniniai pokyčiai, būdingi endometriozei [1,35].

6.6.3. Oksidacinis stresas

Oksidacinis stresas yra labai svarbus endometriozei patofiziologinis veiksnys, kuris skatina ląstelių proliferaciją, stiprina uždegiminiuosius procesus ir didina citokinų išsiskyrimą. Oksidacinį stresą sukelia disbalansas tarp reaktyviųjų deguonies formų ir organizmo antioksidacinių savybių. Reaktyvios deguonies rūšys (ROS) yra chemiškai reaktyvios molekulės, natūraliai gaminamos mitochondrijose vykstant normaliai deguonies apykaitai. Sumažėjus fermentiniam ir nefermentiniam ląstelių antioksidaciniam pajėgumui, reaktyvaus deguonies formos (ROS) nepasišalina iš ląstelių ir gali būti viena iš pagrindinių endometriozei formavimosi priežasčių. Per didelį ROS išsiskyrimą ne tik sukelia ląstelių pažeidimą, bet ir gali pakeisti ląstelių funkciją, reguliuodami baltymų aktyvumą ir genų raišką [38]. Tyrimų duomenys rodo, kad endometriozei vystymuisi reikšmingą įtaką daro angiogenezės procesas. Kraujagyslių endotelio augimo faktorius (VEGF), kaip mitogenas, atlieka esminį vaidmenį skatindamas naujų kraujagyslių formavimąsi tiek normaliomis, tiek patologinėmis sąlygomis. Oksidacinis stresas gimdos gleivinėje gali padidinti VEGF gamybą, o tai savo ruožtu gali paskatinti endometriumo implantų augimą ir indukuoti angiogenezę. Šis faktorius skatina naujų kraujagyslių formavimąsi (angiogenezę) aplink endometriozei pažeidimus, aprūpindamas židinius deguonimi ir

maistinėmis medžiagomis, kad galėtų toliau augti ir išlikti. Šiame procese svarbų vaidmenį atlieka ir glikodelinas – jo ekspresiją gali skatinti oksidacinis stresas, kuris taip pat gali sustiprinti VEGF raišką ektopiniam endometriumo audinyje. Moksliniai duomenys rodo, kad aktyvieji deguonies radikalai yra svarbi moters reprodukcinės sistemos fiziologinių procesų dalis, tačiau jų perteklius, sukeliantis oksidacinį stresą, prisideda prie patologinių būklių, tokių kaip endometrioze ir nevaisingumas, vystymosi [38].

6.6.4. Genetinis mechanizmas

Remiantis tyrimų duomenimis, genetiniai veiksniai reikšmingai prisideda prie padidėjusios endometrioze išsivystymo rizikos. Endometrioze laikoma poligenetine ir daugiafaktorine liga, kurios išsivystymą lemia ne vienas konkretus genas, o kelių genų sąveika su aplinkos veiksniais. Moksliniai tyrimai nustatė, kad pirmos eilės giminaitėms rizika susirgti endometrioze yra 4-7 kartus didesnė [39]. Epigenetiniai pokyčiai yra vienas iš svarbių endometrioze patogenezės veiksnių – tą patvirtina faktas, jog šia liga serga ne tik reprodukcinio amžiaus moterys, bet ir paauglės bei jaunesnio amžiaus merginos. Be to, genetiniai tyrimai rodo, kad tam tikros genų mutacijos ir polimorfizmai gali padidinti individualų jautrumą endometriozei. Literatūros duomenimis, jau yra nustatyti specifiniai genetiniai lokusai, susiję su ligos pradžia ir polinkiu ją paveldėti, dėl kurių kai kurioms moterims rizika susirgti endometrioze yra žymiai didesnė. Nors ligos genetinis profilis dar nėra iki galo išaiškintas, vykdomi tyrimai atveria galimybes kurti genetinius testus, galinčius padėti įvertinti individualią riziką ir prisidėti prie ankstyvesnės diagnostikos bei tikslingesnio gydymo. Vis dėlto šių testų tikslumas ir praktinė nauda šiuo metu dar išlieka riboti [1].

6.6.5. Aplinkos veiksniai

Endometrioze vystymuisi gali turėti įtakos ir aplinkos veiksniai. Mokslininkai nustatė, kad daugelis teršalų, tokių kaip polichlorinti bifenilai, organiniai chloro pesticidai ir dioksinai, užteršia organizmą ir gali prisidėti prie ligos progresavimo. Polichlorintų bifenilų poveikis padidina endometrioze riziką net iki 70 proc., dioksinų poveikis šiek tiek mažesnis, 65 proc., bet vis tiek išlieka didelis. Organinių chloro pesticidų rizika išlieka mažiausia, tik 23 proc. Nors šių organinių teršalų naudojimas pasaulyje jau seniai uždraustas, aplinkoje jie suyra labai lėtai, ypač dirvožemyje. Dėl šių priežasčių teršalai ilgą laiką išlieka ir gali neigiamai paveikti žmogaus sveikatą [40].

6.7. RIZIKOS VEIKSNIAI

Nors endometrioze gali pasireikšti skirtingose vietose, įskaitant kiaušintakius, jos išsivystymą skatinantys rizikos veiksniai išlieka panašūs nepriklausomai nuo lokalizacijos. Tarp dažniausiai minimų rizikos veiksnių yra ankstyva menarchė, trumpas mėnesinių ciklas ir gausios mėnesinės, kurios prisideda prie ligos progresavimo. Ankstesni tyrimai parodė, kad trumpesnis nei 27 dienos mėnesinių ciklas turėjo didesnę endometrioze riziką, palyginus su ilgesniu ciklu [1,16,41]. H. Sangi-Haghpeykar ir bendraautorių tyrime buvo nustatytas priešingas ryšys. Jų duomenimis, moterims, kurių ciklas yra ilgesnis, endometrioze išsivystymo tikimybė yra 1,8 karto didesnė nei moterims, kurių ciklas trumpesnis, tačiau kitų tyrimų duomenimis, koreliacija nustatyta nebuvo [41]. Galima teigti, kad menstruacinio ciklo trukmės sąsaja su endometrioze išlieka neapibrėžta ir gauti skirtingi rezultatai galėjo būti sąlygoti metodologinių skirtumų, tiriamųjų populiacijų ypatumų arba endometrioze formų įvairovės. Su endometrioze išsivystymo rizika siejamos gausios ir užsitęsusios mėnesinės, truncančios ilgiau nei 7 dienas. Tyrimai parodė, kad menstruacinių mėnesinių pradžia ankstyvame amžiuje, anksčiau nei 11 m., siejama su padidėjusia rizika susirgti endometrioze [1]. Dar vienas aspektas – retrogradinės menstruacijos, jų kiekis ir lygis turi esminės reikšmės endometrioze atsiradimui, progresavimui ir sunkumui. Egzistuoja hipotezė, kad lytinis aktyvumas menstruacijų metu gali padidinti retrogradines menstruacijas, dėl kurių endometriumo audinys išsisėja į kitas kūno vietas, taip padidindamas riziką sirgti endometrioze. Tyrimuose buvo nagrinėjamas lytinio aktyvumo menstruacijų metu ir endometrioze ryšys, rezultatai parodė, kad moterys, kurios turėjo lytinių santykių menstruacijų metu endometrioze buvo dažnesnė, palyginus su tomis, kurios tuo pačiu metu susilaikė nuo lytinių santykių [42].

Taip pat išskiriami ir kiti rizikos veiksniai, prisidedantys prie endometrioze išsivystymo ir progresavimo: mažas gimdymų skaičius, rūkymas, žemas kūno masės indeksas (KMI) ir nepakankamas fizinis aktyvumas [16].

6.8. KLINIKINIAI POŽYMIAI

Endometrioze nustatoma maždaug 10 proc. reprodukcinio amžiaus moterų, tačiau šios ligos pasireiškimas kiaušintakiuose yra retai diagnozuojamas [2,43]. H. Qi ir bendraautorių atliktame tyrime, buvo atrinktos negimdžiusios moterys prieš menopauzę, kurioms dėl ginekologinių ligų buvo atlikta vienaspusė arba abipusė salpingektomija. Tyrimo rezultatai parodė, kad iš 1112 dalyvavusių pacienčių tik 161 moteriai buvo diagnozuota kiaušintakio endometrioze (14,48 proc.) [19]. Nors ši ligos lokalizacija nustatoma rečiau, tačiau kiaušintakio endometrioze gali pasireikšti labai įvairiai – nuo besimptomės eigos

iki stipraus pilvo skausmo ar nevaisingumo [7]. Dėl šių priežasčių, ligos klinikiniai požymiai neretai būna nespecifiniai ir sunkiai atpažįstami, todėl dažnai reikalaujantys išsamesnių tyrimų. Pirmieji endometrioze simptomai gali būti aptinkami jauname amžiuje, tačiau dažnai lieka neįvertinti [6]. Moters organizme vykstantys uždegiminiai procesai, padidėjusi citokinų ir prostaglandinų koncentracija bei endometrioze židinių susidarymas lemia pagrindinius kiaušintakio endometrioze simptomus – skausmą ir nevaisingumą [44].

Vienas iš pagrindinių endometrioze požymių – dubens skausmas. Moterys, sergančios šia liga, dažnai susiduria su įvairaus intensyvumo ir pobūdžio skausmais, kurie gali pasireikšti dismenorėja, necikliniais dubens skausmais bei dispareunija [1,8,19,43]. Be to, dažnai pasitaiko ir kiti simptomai, tokie kaip aciklinis kraujavimas, dischezija (skausmas tuštinantis), dizurija ar nevaisingumas [1]. Literatūroje pastebėta, kad net 90 proc. reprodukcinio amžiaus moterų, sergančių endometrioze, kenčia nuo dismenorėjos, 76 proc. – nuo dispareunijos, 77 proc. – nuo lėtinio dubens skausmo ir 66 proc. – nuo dischezijos [45]. Šie rodikliai įrodo, kad endometrioze labai klastinga liga, sukelianti įvairaus tipo skausmus, kurie atsiranda dėl uždegiminių, neuropatinių, centrinės sensibilizacijos mechanizmų derinio ir daro didelę įtaką simptomų intensyvumui bei pasireiškimui [44]. Endometrioze pažeidimai sukelia imuninį atsaką, dėl kurio išsiskiria prouždegiminiai citokinai, prostaglandinai ir augimo faktoriai. Šios molekulės sukelia vietinį uždegimą, dirgina aplinkinius audinius ir stimuliuoja nocireceptorius, skausmo receptorius. Toks uždegimas gali sukelti dismenorėją, lėtinį dubens skausmą ir discheziją. Didėjantys endometrioze pakitimai įsiskverbia į nervines skaidulas, sukeldami tiesioginį nervų dirginimą ir pažeidimą. Dėl tokių veiksnių atsiranda nenormalūs skausmo signalai, sukeliantys įvairaus pobūdžio skausmą [44]. Sergant lėtine endometrioze, centrinės nervų sistemos skausmo keliai tampa pernelyg aktyvūs su padidėjusiu jautrumu. Šis procesas vadinamas sensibilizacija, kuris lemia padidėjusį skausmo suvokimą, kai net ir silpni dirgikliai gali sukelti didelį diskomfortą. Taigi, su endometrioze susijęs skausmas yra daugialypis, apimantis uždegimą, nervų pažeidimą ir centrinio skausmo apdorojimo disfunkciją [44].

Kadangi endometrioze simptominis pasireiškimas priklauso nuo to, kurie organai pažeidžiami, dažniausiai pasitaikantis kiaušintakio endometrioze simptomas yra dismenorėja – menstruacijų metu jaučiamas skausmas [8,19,43]. Dismenorėja yra viena pagrindinių dubens skausmo priežasčių moterims ir gali būti klasifikuojama kaip pirminė (kai skausmas atsiranda be aiškos nustatomos priežasties) arba antrinė (kai skausmas atsiranda menstruacinio ciklo metu dėl pagrindinės priežasties). Australijoje atliktame tyrime buvo analizuojamas menstruacinio skausmo intensyvumo, jų simptomų bei išplitusio skausmo ir funkcinės negalios sąsajos, kurios atskleidė, kad moterys, sergančios endometrioze, patiria žymiai didesnį menstruacinį skausmą ir stipresnius simptomus, nei moterys, kurios neserga šia liga [46].

Nors konkrečių tyrimų, tiesiogiai susijusių su kiaušintakių endometrioze ir dispareunija, nėra daug, kiaušintakius pažeidžianti endometrioze gali kartais sukelti skausmą lytinių santykių metu [7,19]. Endometriumo audinys kiaušintakiuose arba aplink juos gali sukelti uždegimą, randus ir sąaugas, todėl lytinių santykių metu gali atsirasti dubens mechaninis ir neuropatinis skausmas bei diskomfortas. Kiaušintakyje esantys endometriumo pažeidimai sudaro kietus mazgelius, kuriems trūksta elastingumo. Lytinio akto metu šie mazgeliai gali būti paveikiami išorinės smūgio jėgos ir dėl padidėjusios įtampos (judant) atsiranda stiprus skausmas, kurį pacientės gali jausti ir po lytinio akto. Progresuojant kiaušintakio endometriozei, dėl pasikartojančio lėtinio uždegimo atsiranda fibrozė, randinis audinys, ir dubens sąaugos, kurios fiksuoja kiaušintakius, kiaušides ir gimdą. Šių faktorių visumoje apribojamas lytinių organų paslankumas ir gilaus įsiskverbimo metu moterys jaučia skausmą ir diskomfortą [47]. Dispareunija yra susijusi su įvairiomis lytinių santykių problemomis, įskaitant sunkumus pasiekti susijaudinimą ir orgazmą. Dažnu atveju moterys dėl patiriamo skausmo vengia intymių santykių. Pastebėta, kad tokio pobūdžio seksualinės problemos daro neigiamą poveikį ne tik asmeniniams santykiams, bet ir blogina moterų psichinę sveikatą. Atliktuose tyrimuose pastebėta, kad endometrioze sergančios moterys dažniau susiduria su nerimu, depresija ir kitomis psichologinėmis problemomis [47].

Kai endometriozės židiniai išplinta ir pažeidžia kitus organus, pavyzdžiui, žarnyno sienelės, pacientės gali skųstis tuštinimosi sutrikimais (dischezija). Endometriozei apėmus šlapimo pūslę, gali pasireikšti įvairūs šlapinimosi sutrikimais, tokie kaip dizurija.

A. I. Abd El-kader ir bendraautoriai analizavo su endometrioze susijusių sąaugų poveikį nevaisingų moterų gyvenime. Jie pastebėjo, kad dėl endometriozės atsiradusių sąaugų paplitimas siekė 37,6 proc. visų atvejų [48]. Endometrioze laikoma viena iš pagrindinių priežasčių, dėl kurių susidaro sąaugos, nesusijusių su ankstesnėmis ginekologinėmis intervencijomis (operacijomis). Sąaugos – tai jungiamojo audinio juostos, jungiančios du skirtingus audinius, kurie paprastai yra atskiri, ir taip trikdo pažeistų organų funkciją [48]. Sąaugos susidaro dėl endometriumo implantų kraujavimo į aplinkines sritis, kur sukeliamos uždegiminės reakcijos, dėl kurių tarp dviejų organų susidaro juosta. Sąaugos panašios į randinį audinį, kurios gali susidaryti tarp kiaušintakių ir kiaušidžių. Šie veikimo mechanizmai ne tik riboja organų paslankumą, tačiau ir daro neigiamą poveikį moters patiriamam skausmui bei vaisingumui [48]. Kiaušintakio endometriozės simptomai gali skirtis tarp sergančių asmenų ir ne visada koreliuoja su ligos sunkumu. Skausmo stiprumas neatitinka endometriozės pažeidimų skaičiaus ar apimties. Daliai moterų, sergančių sunkia išplitusia endometrioze, simptomai gali būti lengvi arba jų iš viso nebūti, tačiau kitoms, sergančioms minimaliai invazyvia endometrioze, gali pasireikšti stipraus intensyvumo skausmas ir kiti šiai ligai būdingi simptomai [5].

Skausmas yra vienas pagrindinių endometriozei simptomų, todėl labai svarbi skausmo diferencinė diagnostika (2 lentelė) [49]. Dubens skausmas, apimantis ne vieną organų sistemą, gali būti sunkiai diferencijuojamas dėl savo nespecifinės simptomatikos. Dėl šių priežasčių, atliekant skausmo diferencinę diagnostiką, būtina pasitelkti papildomus diagnostinius metodus, siekiant tiksliai nustatyti skausmo priežastį. Tam tikri endometriozei simptomai yra labai panašūs į adenomiozei sukeltą būklę, kai endometriumo židiniai formuojasi tik gimdoje [49]. Kita dažnai pasitaikanti būklė negimdinis nėštumas, kurio simptomatika gali būti identiška kiaušintakio endometriozei. Visos šios ligos ir būklės gali apsunkinti kiaušintakio endometriozei diagnozavimą, todėl, siekiant išvengti uždelsto gydymo, būtina tiksliai atlikti diferencinę diagnostiką, pasitelkiant išsamesnius tyrimo metodus [49].

2 lentelė. Dubens skausmo diferencinė diagnostika [49].

GIMDA	• Pirminė dismenorėja • Adenomiozė
KIAUŠINTAKIAI	• Kraujas kiaušintakyje • Negimdinis nėštumas • Dubens uždegiminė liga
KIAUŠIDĖS	• Ovuliaciniai skausmai • Kiaušidžių cistos (plyšimas, apsisukimas ir kt.)
ŠLAPIMO PŪSLĖ	• Intersticinis cistitas • Šlapimo takų infekcija • Akmenligė
ŽARNYNAS	• Dirgliosios žarnos sindromas • Uždegiminės žarnų ligos • Vidurių užkietėjimas
KITOS LIGOS	• Endometrioze • Sąaugos • Neurologinės kilmės skausmai • Raumenų ir judėjimo sistemos skausmai

6.9. DIAGNOSTIKA

Endometriozei diagnostika dažnai būna sudėtinga dėl nespecifinių klinikinių simptomų, tokių kaip nenormalus kraujavimas, diskomfortas pilvo apačioje ar nevaisingumas, kurie gali būti priskiriami ir kitoms ginekologinėms ligoms [1,5]. Endometriozei diagnostika neretai užtrunka kelerius metus, o tai

daro reikšmingą poveikį moterų gyvenimo kokybei bei psichinei sveikatai. Dėl šios priežasties itin svarbi ankstyva ir tiksli ligos diagnostika, leidžianti laiku pradėti tinkamą gydymą ir sumažinti ilgalaikių komplikacijų riziką [51].

Pradinis kiaušintakio endometriožės įvertinimas turėtų prasidėti nuo išsamios pacientės medicininės istorijos analizės [20]. Labai svarbu užmegzti pasitikėjimu grįstą ryšį su paciente, atsižvelgiant į visus jos rūpesčius, konfidencialumo bei bendruosius klausimus. Kadangi skausmas yra vienas pagrindinių endometriožės požymių, ypatingas dėmesys skiriamas jo analizei – nustatant, kada jis prasidėjo, kaip keičiasi laikui bėgant ir kokio intensyvumo yra skausmo epizodai [20]. Svarbu išsiaiškinti pacientės ginekologinę informaciją, kurios dėka įvertinamas menstruacinis ciklas ir ankstesnės ginekologinės patologijos ar operacijos. Svarbus gimdymų skaičius ir buvusios komplikacijos viso nėštumo metu, taip pat šeiminė anamnezė [20,50].

Norint nustatyti endometriožę, svarbus išsamus fizinis ištyrimas. Jis pradedamas nuo švelnios pilvo palpacijos, atidžiai stebint pacientės reakciją į skausmą [50]. Palpuojant pilvo sritį, vertinamas galimas jautrumas ar apčiuopiamų darinių buvimas, jei palpacijos metu jautrių vietų ar pakitimų nenustatoma, tęsiamas ištyrimas taikant bimanualinį tyrimą [20,50]. Tyrimo metu gydytojas įveda du pirštus į makštį, o kita ranka spaudžia pilvą – taip įvertinamas gimdos dydis, padėtis, forma, konsistencija ir judrumas. Bimanualinio tyrimo metu taip pat palpuojama šlapimo pūslė ir Duglaso (rectouterinis) maišelis, kurios gali būti skausmingos esant tam tikriems endometriožės pažeidimams [20]. Ginekologinės apžiūros metu dažnai atliekamas tyrimas naudojant makšties skėtiklį (*angl. speculum*), kurio pagalba įvertinamos makšties sienelės, išskyrų pobūdis bei gimdos kaklelis [50]. Atliekant šį tyrimą, taip pat gali būti paimami mėginiai diferencinei diagnostikai nuo lytiškai plintančių infekcijų (LPI) ar atliekamas PAP testas gimdos kaklelio vėžio prevencijai. Europos žmogaus reprodukcijos ir embriologijos draugijos (*angl. European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE*) gairėse rekomenduojama, prieš atliekant makšties ir (arba) tiesiosios žarnos (rectum) ginekologinį tyrimą paauglei, atsižvelgti į jos amžių bei kultūrinį kontekstą ir aptarti tokio tyrimo priimtinumą su paaugle ir jos globėjais [5]. Fizinio ištyrimo metu, nustatčius patologinius pakitimus, galutiniam endometriožės diagnozės patvirtinimui reikalingi papildomi instrumentiniai tyrimai, tokie kaip ultragarsinis tyrimas ir laparoskopija [20,50].

Endometriožės diagnostika neatsiejama nuo instrumentinių tyrimų. Paprasčiausias, bet didelę reikšmę diagnostikai turintis tyrimo metodas – pilvo ir dubens organų echoskopija ir transvaginalinis ultragarsinis (TVUG) tyrimas [20]. Ultragarsinis tyrimas, sonoskopija, veiksmingiausias neinvazinis diagnostinis metodas, kuris dažniausiai naudojamas ginekologinės apžiūros metus [5]. Transvaginalinis ultragarsinis tyrimas užtikrina tikslesnę diagnozę, kuomet jis atliekamas kartu su išsamia pacientės

anamneze ir fizinės apžiūros duomenimis. TVUG aiškiai nustato mažojo dubens organų pakitimus ir leidžia geriau įvertinti priekinį, šoninį ir nugarinį dubens paviršių [50]. Kiaušintakių endometrioze diagnostika yra sudėtinga, nes neturi ligai būdingų ultragarsinio tyrimo specifinių charakteristikų. Naudojant transvaginalinį ultragarsą, ją galima atpažinti kaip hematosalpinksą, hidrosalpinksą arba saktosalpinksą [53]. Tokiais atvejais pastebima skysčio pripildyta išsiplėtusi struktūra, kuri rodo itin didelį kiaušintakių pažeidimą ir nepraeinamumą [52]. Ultragarsinis tyrimas yra naudinga priemonė diagnozuoti pažengusios stadijos endometriozę, tačiau jo gebėjimas aptikti ankstyvesnės stadijos endometriozę iki dabar išlieka menkas [50]. Be to, ultragarsinis padeda greičiau diferencijuoti ir atmesti kitas patologijas, tokias kaip kiaušidžių cistos, navikai, priedų apsisukimas ar reprodukcinės sistemos organų anomalijos [20,50].

Kompiuterinė tomografija (KT) nėra tinkamas metodas endometriozei diagnozuoti, nes ji nėra jautri šiai patologijai [20]. Nors KT tyrimo metu endometriozei židiniai kartais gali būti matomi kaip cistiniai dariniai, jų atpažinimas dažniausiai neturi klinikinės reikšmės – aptinkami tik didesni pakitimai, o minimalūs endometriozei požymiai dažnai lieka nepastebėti. Atliekant šį tyrimą reikia įvertinti radiacijos poveikį pacientėms, todėl dažnai gydytojai renkasi alternatyvius vaizdinius tyrimo būdus, pavyzdžiui, magnetinio rezonanso tomografiją (MRT) [5,50]. Šis tyrimas tinkamas retoms ir specifinėms endometriozei formoms nustatyti, ypač tais atvejais, kai TVUG duomenys yra nepakankamai aiškūs. MRT gali būti naudojamas kaip papildomas diagnostikos metodas, jei ultragarsinio tyrimo metu kyla įtariamų dėl pacientės onkologinės ligos, ginekologinės patologijos ar endometriozei. Šio tyrimo pagalba galima įvertinti dubens organų būklę, įskaitant gimdą ir kiaušintakius [54].

Pats informatyviausias tyrimo metodas endometriozei diagnozuoti – diagnostinė laparoskopija. Dar iki dabar šis tyrimas laikomas „auksiniu standartu“ diagnozuojant ir (arba) pašalinant endometriozei židinius [50]. Laparoskopijos metu dažniausiai paimama biopsija ir jos rezultatai leidžia nustatyti būdingus audinių pokyčius, įvertinti endometriozei išplitimą bei diferencijuoti jas nuo kitų ginekologinių ligų [52,50]. Tačiau tyrimas yra invazyvus ir dalis moterų to baiminasi, bet tai vienintelis metodas, leidžiantis tiksliai nustatyti endometriozę. Chirurginės procedūros metu per nedidelį pilvo pjūvį įvedamas plonas vamzdelis su kamera ir šviesos šaltiniu, leidžiantis tiesiogiai apžiūrėti dubens organus. Šis būdas suteikia galimybę tiesiogiai įvertinti dubens ertmę ir aptikti endometriozei pakitimus ir, jeigu reikia, atlikti reikalingas manipuliacijas [1,5]. Pagal Amerikos reprodukcinės medicinos draugijos (*angl. The American Society for Reproductive Medicine – ASRM*) rekomendacijas, laparoskopijos tyrimas turėtų būti atliekamas moterims, sergančioms endometrioze, kurios patiria vidutinio ar sunkaus intensyvumo simptomus arba susiduria su nevaisingumu [5,60]. Endometriozei diagnostikos vėlavimas yra plačiai pripažįstama klinikinė problema, turinti neigiamų pasekmių tiek pacienčių gyvenime, tiek jų

vaisingumui. Diagnostinė laparoskopija, kaip minimaliai invazyvus metodas, padeda ne tik sumažinti diagnostikos uždelsimą, bet ir objektyviai patvirtinti pacienčių patiriamų simptomų priežastį [1,4,5]. G. Lamvu ir kolegų atliktoje 451 moters apklausoje nustatyta, kad tik 10,6 proc. pacienčių endometriozei diagnozė buvo patvirtinta jau pirmosios konsultacijos metu. Daugiau nei pusei moterų prireikė iki 10 apsilankymų, 7,5 proc. – nuo 11 iki 19 konsultacijų, o net 28,4 proc. pacienčių turėjo kreiptis daugiau nei 20 kartų, kol buvo nustatyta tiksli diagnozė. 342 tiriamųjų moterų endometriozei diagnozės laukė nuo 6 iki 10 metų, o dar ketvirtadalis – ilgiau nei 11 metų. Diagnozė chirurginiu būdu buvo patvirtinta net 92,5 proc. atvejų, o laparoskopija išliko dažniausias diagnozės patvirtinimo metodas, sudarantis 77,4 proc. visų atvejų [55]. Atsižvelgiant į šiuos faktus, diagnostinės laparoskopijos prieinamumo ribojimas tik didina šių iššūkių mastą. Šis tyrimas leidžia ne tik anksti patvirtinti endometriozei diagnozę, bet ir nedelsiant pradėti tinkamą gydymą, taip užkertant kelią lėtinio skausmo progresavimui bei nevaisingumo problemoms. Daug dėmesio ESHRE skiria laparoskopijos, kaip diagnostinio metodo taikymo galimybėms ir pabrėžia, kad šis tyrimas turėtų būti naudojamas, atsižvelgiant į tokius veiksnius kaip skausmo simptomai, pacientės amžius, ankstesnių operacijų duomenys bei nevaisingumo priežastys, siekiant išvengti nereikalingų invazinių intervencijų [5]. Taigi, diagnostinė laparoskopija vis dar išlieka esminiu diagnostikos metodu, užtikrinančiu greitesnę diagnostiką ir geresnes gydymo bei gyvenimo kokybės perspektyvas, moterims, sergančioms endometrioze.

Kadangi siekiama endometriozei diagnozuoti taikant kuo mažiau invazyvius diagnostinius metodus, pastaruoju metu didesnis dėmesys skiriamas serumo biomarkerių, tokių kaip vėžio antigenas - 125 (CA 125) ir HE4, vertinimui [50,56]. CA 125 yra glikoproteino biomarkeris, plačiai taikomas moterų, sergančių kiaušidžių vėžiu, diagnostikai bei gydymo ir ankstyvų recidyvų stebėsenai [50,56]. Pastebėta, kad CA 125 koncentracija kraujyje yra žymiai didesnė moterims, sergančioms vidutinės ir sunkios formos endometrioze. M. Karimi-Zarchi ir bendraautorių atliktas tyrimas atskleidė reikšmingą koreliaciją tarp CA 125 koncentracijos padidėjimo ir endometriozei, patvirtindami, kad šio biomarkerio kiekis kraujyje didėja sergant endometrioze [56]. Tačiau ESHRE nuomone, gydytojais neturėtų būti naudojamas šio biomarkerio endometriozei diagnozuoti, nes jo jautrumas ir specifiškumas šiai būklei nėra pakankamas, o klinikinė nauda yra ribota. [5]. Iš tikrųjų, šio žymens koncentracijos padidėjimas pastebimas ir esant kitoms fiziologinėms bei patologinėms būklėms, tokioms kaip nėštumas, kiaušidžių cistos ir uždegiminės pilvaplėvės ligos [50]. Atsižvelgiant į šiuos fiziologinius svyravimus, serumo CA 125 tyrimo rezultatai turi būti vertinami atsargiai. Nors šis rodiklis nėra specifinis endometriozei diagnostinis žymuo, jis gali būti naudingas kaip papildomas parametras diferencijuojant endometriozei pacientėms, kurios patiria lėtinį dubens skausmą. Kitas biomarkeris – HE4 yra naudingas tik

diferencinėje diagnostikoje, kai vizualinių tyrimų metu dubenyje nustatoma masė ir yra įtariamas kiaušidžių vėžys [50].

MikroRNR (miRNR) yra mažos, nekoduojančios, reguliuojančios genų raišką RNR molekulės, kurios taip pat tiriamos kaip endometrioze biomarkeris. S. Moustafa su bendraautoriais pateikė pirmuosius įrodymus, kad mikroRNR biomarkeriai gali patikimai atskirti endometriozę nuo kitų ginekologinių patologijų [57]. Šie rezultatai atskleidžia miRNR biomarkerių potencialą anksti diagnozuoti endometriozę klinikinėje praktikoje, leidžiant greičiau pradėti gydymą ir sumažinti ligos progresavimo riziką. Neinvazinės diagnostikos galimybės gali reikšmingai sutrumpinti laiką iki diagnozės nustatymo, sumažinti chirurgines intervencijas, palengvinti pacienčių patiriamą diskomfortą ir pagerinti gyvenimo kokybę [57,58].

Histerosalpingografija (*angl. hysterosalpingography – HSG*) yra radiologinis tyrimas, padedantis įvertinti gimdos ir kiaušintakių anatominę būklę. Tai speciali rentgeno procedūra, kurios metu naudojamos kontrastinės medžiagos, leidžiančios vizualizuoti gimdą ir kiaušintakius. HSG tyrimas ypač svarbus tiriant nevaisingumą, kai kyla įtarimų dėl kiaušintakių nepraeinamumo. Atliekant šį tyrimą, gali būti nustatyta kiaušintakio obstrukcija, tai yra dažna nevaisingumo priežastis. Obstrukcija gali atsirasti dėl įvairių patologijų, įskaitant ir endometrioze židinius, kurie mechanškai blokuoja kiaušintakius ir trikdo jų funkciją. Vienas iš svarbiausių požymių, pastebimų HSG metu, yra hidrosalpinksas (*angl. hydrosalpinx*), skysčiu pripildytas kiaušintakis, dažnai įgaunantis „dešrelės“ formą [82].

6.10. GYDYMO METODAI

Endometrioze gydymas yra kompleksiškas ir priklauso nuo daugelio aspektų, tokių kaip moters amžius, simptomų intensyvumas, ligos lokalizacija bei mastas ir reprodukcinės sistemos išsaugojimas. Pagrindiniai gydymo metodai apima medikamentinį, chirurginį ir kombinuotą gydymą. Sisteminėje apžvalgoje nustatyta, kad 17-34 proc. gydytų pacienčių simptomai atsinaujino per 12 mėnesių, todėl endometriozė reikalauja sveikatos priežiūros specialistų priežiūros, atidaus stebėjimo ir budrumo, valdant šią ligą [59]. Kadangi Amerikos reprodukcinės medicinos draugijos (ASRM) pagrindinis tikslas išvengti pakartotinių chirurginių procedūrų, jų nuomone, endometriozė turi būti vertinama kaip lėtinė liga, kurios gydymas orientuotas į visą gyvenimą trunkančią priežiūrą [60]. Kiaušintakių endometriozė, kaip viena iš endometrioze rūšių, gydoma laikantis bendrųjų šios ligos gydymo principų, kurie apima pažeidimų mažinimą ir pašalinimą, skausmo malšinimą bei kontrolę, taip pat vaisingumo gydymą [8].

6.10.1. Medikamentinis gydymas

Vyrauja keletas endometrioze gydymo metodų, tačiau farmakologinis gydymas yra vienas iš labiausiai paplitusių. Jis orientuotas į estrogenų ir audinių proliferacijos slopinimą bei uždegiminių procesų mažinimą. Tokiais būdais sergančioms moterims mažinamas įvairaus pobūdžio skausmas ir kontroliuojamas ligos progresavimas [60].

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) dažnai naudojami kaip pirmos eilės vaistai endometrioze sukeltiems simptomams slopinti [60]. Šie vaistai efektyviai sumažina su endometrioze siejamus skausmus, tačiau jų veiksmingumas nepasižymi geresniais rezultatais nei kitų grupių medikamentai. Pagrindinis veikimo mechanizmas yra fermento ciklooksigenazės (COX) slopinimas. Vyrauja du ciklooksigenazės izofermentai COX-1 ir COX-2, kurie slopina prostaglandinų gamybą organizme, lemiančių skausmo intensyvumą ir uždegiminių procesų susidarymą [20,61]. NVNU inhibuoja ciklooksigenazės fermentą, kurį gamina prostaglandinai, atsakingi už skausmingus menstruacijų spazmus ir dubens diskomfortą, taip numalšindami jaučiamą skausmą [61]. Svarbus aspektas simptominiame endometrioze gydyme yra tai, kad nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo ne visada numalšina skausmą, tokiu atveju šie vaistai gali būti kombinuojami su hormoniniais medikamentais, tokiais kaip sudėtinės geriamosios kontraceptinės tabletės (SKT), siekiant efektyvesnių rezultatų [5,59]. Taip pat nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) gali sukelti šalutinių poveikių, šie simptomai pasireiškia virškinamojo trakto sutrikimais, alerginėmis reakcijomis ar širdies veiklos problemomis, todėl jų vartojimas turėtų būti pagrįstas, individualiai įvertinant rizikos veiksnius [5,61].

Ginekologinių ligų gydymui dažniausiai taikoma medikamentinė priemonė – hormonų terapija (3 lentelė). Vienas iš endometrioze sergančių skausmo gydymo hormonais tikslų – sumažinti estrogenų kiekį ir sumažinti jų poveikį endometriumo audiniui. Hormoninio gydymo metu slopinamas ligos aktyvumas ir skausmo intensyvumas. Šiam medikamentiniam gydymui priskiriami sudėtiniai kontraceptiniai vaistai (SKT), progestogenų preparatai, androgenų hormonai (danazolas), gonadotropiną atpalaiduojančio hormono (GnRH) agonistas bei antagonistas ir aromatazės inhibitoriai (AI) [5,22].

Sudėtinės kontraceptinės tabletės (SKT) plačiai naudojamos ir pripažįstamos endometrioze susijusių simptomų mažinimui. J. Brown ir bendraautorių tyrimo metaanalizė parodė, kad SKT vartojimas, lyginant su placebo, yra susijęs su dismenorėjos palengvėjimu [62]. Šių vaistų sudėtyje yra mažos hormonų dozės (estrogeno ir progesterono), kurios gali sumažinti endometrioze patiriamus simptomus. SKT sudėtyje esančios mažos estrogenų dozės sustabdo gimdos gleivinės augimo aktyvumą pačioje gimdoje ir už jos ribų, neleisdamos endometriozei plisti, o progesteronas tiesiogiai mažina

endometriumo bei endometriozinio audinio aktyvumą, stabdydamas jo išvešėjimą. Vartojant SKT stabilizuojasi estrogenų lygis ir slopinama kiaušidžių ovuliacija dėl sumažintos estrogenų gamybos ir efektyviai suvaldyto hormonų disbalanso. Vienas progestinas taip pat gali būti naudojamas endometriozės gydymui, tačiau jis gali sukelti nepageidaujamus šalutinius veiksnus, tokius kaip neciklinis kraujavimas, kaulų tankio mažėjimas ir menopauzės simptomai (karščio bangos, makšties sausumas) [65]. Pagal ESHRE gaires sudėtinės kontraceptinės tabletės skiriamos dismenorėjai, dispareunijai ir nemenstruaciniam skausmui mažinti [5]. Viena iš priežasčių, dėl ko SKT kartais neefektyviai malšina su endometrioze susijusį skausmą, yra ta, kad endometriozės židiniai gali turėti sumažėjusią progesterono receptorių ekspresiją. Dėl to progesteronas negali veiksmingai prisijungti prie receptorių ir aktyvuoti fermento 17 β -hidroksisteroiddehidrogenazės, kuris atsakingas už aktyvaus estradiolio pavertimą mažiau aktyviu estronu [1,63,64]. SKT sudėtyje esantis estrogenas, veikiantis estrogenų receptorių, gali suskatinti pačių židinių proliferaciją, tokiu atveju antiestrogeninis progesterono poveikis gali būti visiškai nepakankamas endometriozės ligos valdymui [64].

Kita hormoninė kontraceptinė priemonė – progestinai. Šios medikamentinės medžiagos labai panašios į progesteroną, esantį organizme [22]. Progestinų veiksmingumą gydant endometriozę lemia ne tik jų augimą slopinantis poveikis, bet ir anovuliacijos indukcija, kraujagyslių augimo slopinimas bei priešūždegiminis poveikis [64]. Šie medikamentai labiau tinkami endometriozės gydyme, nei estrogenai, esantys sudėtinėse kontraceptinėse tabletėse, nes neskatina endometriozės židinių augimo [59,64]. ESHRE duomenimis, progestinai taip pat yra pirmo pasirinkimo vaistas, skirtas visų tipų endometriozei gydyti [5]. Vienas pagrindinių progestinų yra dienogestas. Dienogestas veiksmingai sumažina dubens skausmą ir dismenorėją, bei jo efektyvumas prilygsta GnRH medikamentams [66]. Nepaisant patvirtinto veiksmingumo, pagrindiniu šalutiniu poveikiu išlieka nereguliaraus kraujavimo rizika. Progestinų sukeltas kraujavimas atsiranda, kai progesterono ir estrogeno santykis yra didelis, pavyzdžiui, naudojant tik progestino pagrindu veikiančius kontracepcijos metodus. Kai progestinas veikia estrogenų gamybą, dėl estrogeno trūkumo gimdos gleivinė tampa atrofiška ir išopėjusi, todėl atsiranda dažnas, nereguliarus kraujavimas [66]. Pastebėjus šiuos simptomus, gydymą galima derinti su IUS-LNG arba GnRH agonistu [66]. Dar vienas medikamentinis endometriozės gydymas – intrauterininė levonorgestrelį išskirianti sistema (IUS-LNG) [22]. Tai saugi, veiksminga ir priimtina kontracepcijose priemonė, efektyviai malšinanti endometriozės skausmą. Įrodyta, kad IUS-LNG veiksmingai mažina dubens skausmo simptomus, dismenorėją ir dispareuniją [22,64]. IUS-LNG yra tinkamas tam tikroms endometriozės formoms, bet jų veiksmingumas kiaušintakių endometriozei nėra pakankamai ištirtas ir gali būti ribotas. IUS-LNG tinkama priemonė ilgalaikiam vartojimui dėl savo vietinio poveikio, nes levonorgestrelis į kraujotaką patenka tik minimaliomis dozėmis, todėl šalutinis poveikis pacientėms mažas [5,22]. ASRM,

remdamiesi neseniai atlikta metaanalize, nurodė, kad levonorgestrelio intrauterinė sistema sumažina dismenorėjos pasikartojimą po chirurginio endometrioze gydymo [68]. Dar vienas plačiai naudojamas progestogenas – Depo-medroksiprogesteronacetatas (DMPA), kuris sumažina su endometrioze patiriamą skausmą. Jis struktūriškai labai panašus į progesteroną ir pasižymi mažesniu androgeniniu poveikiu [64]. Didžiausia DPMA problema ta, kad vaistas ilgo veikimo, tai reiškia, jeigu moteris nori pastoti iš karto nutraukus šį preparatą, vaisto poveikis dar nebus pasibaigęs. Progestinas lėtina kiaušialąstės pernešimą kiaušintakiu, mažindamas jos peristaltiką, tad tik praėjus 3 mėnesiams nuo paskutinės injekcijos pacientės vaisingumas gali grįžti į pradinę būseną [66]. DPMA vartojimo metu gali atsirasti nepageidaujamos organizmo reakcijos, tokios kaip menstruacijų nebuvimas, aciklinis kraujavimas, krūtų skausmingumas ar tempimo jausmas [64,66]. DMPA veikia hipoe estrogeniniu poveikiu, tai skatina kaulų mineralinio tankio mažėjimą (KMT). Atliktuose tyrimuose nurodoma, kad paskirti DMPA ilgiau nei 2 metus reikšmingai sumažina KMT [66].

Antro pasirinkimo medikamentai endometriozei gydyti - gonadotropiną atpalaiduojančio hormono (GnRH) agonistai ir antagonistai [22]. GnRH tinkami vartoti tik kaip antros eilės gydymo metodas, kai pirmo pasirinkimo vaistai (SKT ar progestinai) tapo neefektyvūs, nors gydymo pradžioje jie buvo veiksmingi arba iš pradžių buvo netoleruojami [5,69]. GnRH agonistų veikimo mechanizmas priklauso nuo paradoksinės moduliacijos, dėl kurios atsiranda funkcinis GnRH antagonizmas. GnRH agonistai iš pradžių imituoja GnRH veikimą ir stipriai stimuliuoja hipofizės išskiriamą folikulus stimuliuojantį hormoną (LSH) ir liuteinizuojantį hormoną (LH), tai vadinama „liepsnos efektu“ (*angl. flare effect*) [59,64,69]. Dėl šios aktyvacijos trumpam laikotarpiui padidėja estrogenų gamybą kiaušidėse. Po kelių savaičių nuo pradinės stimuliacijos, ilgalaikis GnRH agonistų vartojimas sukelia hipofizės desensitizaciją, ląstelės tampa ne tokios jautrios GnRH poveikiui [69]. Tad ilgai vartojant šiuos preparatus slopinama LSH ir LH, dėl kurių mažėja androgenų ir estrogenų gamybą [64,69]. Šių procesų visumoje atsiranda hipogonadotropinė ir antrinė hipoe estrogeninė būklė, dėl kurių pažeidimai regresuoja ir simptomai pagerėja. GnRH agonistai, blokuodami gonadotropinių hormonų išsiskyrimą, lemia didelę hipoe estrogeniją, o tai stabdo endometrioze židinių augimą ir sumažina dubens skausmą. Estrogenų stoka gali sukelti pseudomenopauzės būklės simptomus ir kaulų retėjimą. Hipoe estrogeninė būklė skatina tokių simptomų atsiradimą, kaip karščio bangos, naktinis prakaitavimas, makšties sausumas, lydimas skausmo lytinių santykių metu [66]. ESHRE duomenimis, kaulų mineralinio tankio sumažėjimas yra vienas iš nepageidaujamų ilgalaikio gydymo GnRH agonistais poveikių [5]. Siekiant išvengti minėtų pasekmių siūloma kartu su GnRH agonistais skirti pridėtinius preparatus (*angl. add-back therapy*), pavyzdžiui, progestinus arba SKT, kurie veiksmingai užkirstų kelią kaulų nykimui [5,22]. Dėl GnRH antagonistų savybių jie neskatina GnRH išsiskyrimo ir nepriklauso nuo receptorių desensibilizacijos ir

mažinimo, todėl klinikinis atsakas paprastai pasiekiamas per 24 valandas, anksčiau nei GnRH agonistų. [69]. Kadangi paauglės ir jaunos moterys dar nebūna pasiekusios optimalaus kaulų tankio, joms nerekomenduojama vartoti GnRH agonistų arba antagonistų. Šie vaistai gali būti skiriami tik išskirtiniais atvejais, kai pirmos eilės medikamentai buvo neveiksmingi arba netoleruoti dėl šalutinio poveikio [5].

Danazolis yra sintetinis androgenas, kuris istoriškai buvo naudojamas endometrioze gydyme, už kitus preparatus jis pranašesnis dėl ypatingo efektyvumo ir veiksmingumo [5]. Pastebėta, kad dėl savo androgeninio šalutinio poveikio, įskaitant svorio padidėjimą, hirsutizmą (padidėjusį plaukuotumą), aknę ir balso pokyčius, turi būti vartojamas trumpą laiką. Nustatyta, kad vartojant danazolį padidėja rizika susirgti kiaušidžių vėžiu. Dėl šių reikšmingų poveikių klinikinėje praktikoje vaisto vartojimas šiuo metu yra ribojamas ir nerekomenduojamas, todėl endometrioze gydyme pirmenybė teikiama geresnei saugumui ir toleravimui turintiems hormoniniams preparatams [5].

Naujosios klasės medikamentai, skirti endometriozei gydyti, yra aromatazės inhibitoriai (AI) [5,22]. Literatūros duomenimis, AI yra stiprūs vaistai, kurie, slopindami aromatazes, slopina estrogenų sintezę, dėl to gali būti stabdomas endometrioze židinių augimas ir mažinamas susijęs uždegimas. AI dažniausiai vartojami kitų lygų gydymui, pavyzdžiui, krūties vėžio gydyme, tačiau šių vaistų skyrimas endometrioze atveju išlieka diskutuotinas. Nors yra atlikta keletas tyrimų, įrodančių galimą veiksmingumą, pavyzdžiui, kartu su AI vartojant GnRH agonistus pastebėtas reikšmingas skausmo sumažėjimas, tačiau vis dar trūksta pakankamų įrodymais pagrįstų duomenų, patvirtinančių jų naudą endometrioze gydyme [33]. Vis dėlto, moterims po menopauzės, kenčiančioms nuo endometrioze sukkelto skausmo, galima būtų apsvarstyti aromatazės inhibitorių skyrimą, ypač jei chirurginis gydymas buvo neįmanomas [5,22].

3 lentelė. Endometrioze hormoninis gydymas [59].

Klasė	Mechanizmas	Vaistas	Charakteristikos	Šalutiniai poveikiai
Pirmos eilės gydymas				
Sudėtinė kontraceptinė tabletė (Estrogenų-progestinų kombinacija) (geriami kontraceptikai, pleistrai, žiedai)	Decidualizacija arba pažeidimų atrofija	Monofaziniai estrogeno-progestino preparatai (vartojami kasdien)	Nebrangūs, laikinas palengvėjimas, sumažina skausmą 52 proc., nuolatinis vartojimas po ekscizijos mažina atsinaujinimą	Amenorėja, aciklinis kraujavimas, krūtų jautrumas, galvos skausmai, nuotaikų pokyčiai, pykinimas, svorio priaugimas
Progestinai (geriami, injekcijos, implantai, intrauterininė sistema)	Decidualizacija arba pažeidimų atrofija, angiogenezės slopinimas	Noretindrono acetatas (geriamas), Medroksiprogesterono acetatas (intramuskulinis), Etonogestrelis (išskiriantis implantas, Levonorgestrelis (išskiriantis intrauterininė sistema	Nebrangūs, laikinas palengvėjimas, mažina gilią dispareuniją	Aknė, aciklinis kraujavimas, krūtų jautrumas, galvos skausmai, nuotaikų pokyčiai, svorio priaugimas

3 lentelė. Endometriožės hormoninis gydymas (tęsinys) [59].

Antros eilės gydymas				
Gonadotropiną atpalaiduojančio hormono (GnRH) receptorių agonistai	Gonadotropino sekrecijos slopinimas ir vėlesnė GnRH receptorių reguliacija sukelia hipogonadotropinę būseną	Leuprolido depot (Lupron), Goserelinas (Zoladex), Nafarelinas (Synarel)	Brangūs, laikinas palengvėjimas, ribotas vartojimas iki 1 metų su papildomu gydymu, pagerina būklę 60–100 proc.	Atrofinis vaginitas, sumažėjęs kaulų tankis, karščio bangos, nuotaikų pokyčiai
Gonadotropiną atpalaiduojančio hormono (GnRH) receptorių antagonistai	Gonadotropino sekrecijos slopinimas konkuruojančiu prisijungimu ir vėlesnė GnRH receptorių reguliacija, sukelianti hipogonadotropinę būseną	Elagoliskas (Orilissa)	Brangūs, didesnės dozės vartojamos ne ilgiau kaip 6 mėn. dėl kaulų tankio mažėjimo, gali būti derinamas su kontraceptikais, sumažina dispareuniją ir dismenorėją	Kaulų tankio mažėjimas, karščio bangos, lipidų pakitimai, nuotaikų pokyčiai, makšties sausumas
Gonadotropiną atpalaiduojančio hormono (GnRH) receptorių antagonistas + hormonų terapija	Viena tabletė sujungia GnRH antagonistą su hormonais, kad būtų išvengta nepageidaujamų estrogeno trūkumo poveikių	Relugolisko / estradiolio / noretindrono derinys (Myfembree)	Vieną kartą per dieną vartojama tabletė, nereikalaujanti papildomo kontraceptikų vartojimo	Padidėjusi tromboembolinių sutrikimų rizika dėl estradiolio, kontraindikuotina vyresnėms nei 35 m. rūkančioms pacientėms ar sergančioms hipertenzija, hormonams jautriomis vėžio formomis
Androgenų terapija	Kiaušidžių fermentų slopinimas, hipofizės gonadotropinų sekrecijos slopinimas, vietinis augimo slopinimas	Danazolas (geriamas arba vietinis)	Ilgalaikis naudojimas įrodytas, tačiau turi daug šalutinių poveikių	Aknė, plaukų slinkimas, hirsutizmas, svorio priaugimas
Aromatazės inhibitoriai (naudojami sunkioms ar atsparioms formoms)	Estrogenų sintezės slopinimas fermento aromatazės pagalba	Letrozolas (Femara), Anastrozolas (Arimidex)	Naudojami, kai kitos terapijos yra neveiksmingos, ribotas vartojimo laikotarpis, nepatvirtintas veiksmingumas	Kaulų tankio mažėjimas, galvos skausmai, karščio bangos, mialgija

6.10.2. Chirurginis endometriožės gydymas

Chirurginis endometriožės gydymas visose išleistose rekomendacijose pripažįstamas kaip efektyvus metodas mažinant skausmą, gerinant vaisingumą ir pašalinant endometriožės židinius tais atvejais, kai medikamentinis gydymas yra nepakankamas [1,5,22]. Nepriklausomai nuo ligos išplitimo, laparoskopija yra priimtinesnė už laparotomiją, suteikianti didesnę tikslumą [68]. Klinikinėje praktikoje dažniausiai pasirenkama būtent laparoskopija, kadangi ji siejama su mažesne komplikacijų rizika, mažesniu skausmu, greitesniu gijimu ir trumpesniu hospitalizacijos laikotarpiu. Chirurginio gydymo tikslas ne tik pašalinti endometriožės židinius, bet ir atkurti pažeistą organų struktūrą ir funkciją bei

išdalinti sąaugas. Chirurginis endometriozės gydymas gali būti kelių rūšių – tausojantis, dar kitaip vadinamas konservatyvus, ir radikalus. Tausojantis chirurginis endometriozės gydymo tikslas - pašalinti matomus endometriozės židinius, tačiau kartu išsaugoti ligos nepažeistus audinius [70]. Konservatyvus gydymas yra pirmos eilės pasirinkimas daugumai moterų, kurios suinteresuotos išsaugoti vaisingumą [70]. Šiuo būdu siekiama išvengti dirbtinės menopauzės jauname amžiuje ir išlaikyti hormonų gamybą. Nors tausojantis gydymas yra saugus ir minimaliai invazyvus, tačiau pastebėta, kad dažniausiai turi tik trumpalaikį pagerėjimą bei dažną polinkį atsinaujinti. Radikalus ginekologinis chirurginis gydymas gali apimti ne tik pažeistus organus ar audinius, bet ir aplinkines struktūras, siekiant užtikrinti, kad liga neplistų ir neatsinaujintų [70]. Operacijos tipo pasirinkimas priklauso nuo tam tikrų aspektų, ligos stadijos ir išplitimo, bendros paciento sveikatos būklės ir vaisingumo išsaugojimo. Viena dažniausiai pasirenkamų chirurginio gydymo metodų yra laparoskopinė endometriozės pažeidimų ekscizija, kuri sėkmingai sumažina skausmą ir pagerina vaisingumą [5,22]. Cochrane metaanalizė, apėmusi penkis atsitiktinių imčių kontroliuojamus tyrimus, kuriuose buvo lyginama laparoskopinis endometriozės gydymas su diagnostine laparoskopija (be gydymo), parodė reikšmingą skausmo sumažėjimą gydytoje pacienčių grupėje. Skausmo sumažėjimo dažnis buvo žymiai didesnis pacientėms, sergančioms lengvo ar vidutinio laipsnio endometrioze [60]. Vis dėlto, skausmo pasikartojimas po pakartotinės operacijos dėl recidyvuojančios ligos, pasireiškė 20–40 proc. atvejų, o tai panašu į recidyvų dažnį po pirminės operacijos [60]. Viename tyrime, vertinusiame pacientės, kurioms išliko simptomai praėjus vieneriems metams po pirmosios laparoskopijos, nustatyta, kad 29 proc. pacientėms liga progresavo, 29 proc. – regresavo, o 42 proc. atvejų išliko be pokyčių [60]. Šie duomenys rodo, kad laparoskopinis endometriozės gydymas prisideda prie ligos ir su ja susijusio skausmo sumažėjimo, todėl patariama endometriozės židinius gydyti jau diagnostinės laparoskopijos metu. Kitame H. N. Jiao ir bendraautorių tyrime buvo analizuotos 30 pacienčių, kurioms atlikta laparoskopinė operacija dėl kiaušintakių endometriozės. Tyrime 27 moterims buvo atlikta salpingektomija, o 3 kiaušintakių cistektomija. Dažniausiai aptiktas radinys buvo hidrosalpinksas, kuris buvo nustatytas net 22 pacientėms. Taip pat buvo stebėti ir kiti pakitimai, tokie kaip vienpusės arba abipusės kiaušintakių ir kiaušidžių sąaugos, kiaušintakių apsisukimas, jų sienelių sustorėjimas bei deformuoti ar padidėję kiaušintakiai su endometriozės židiniiais [8]. Šie duomenys pabrėžia endometriozės diagnostikos, būtent laparoskopijos, svarbą šios ligos diagnostikoje ir gydyme.

Salpingektomija (*angl. salpingectomy*) yra chirurginė procedūra, kurios metu pašalinamas vienas arba abu kiaušintakiai. Ši procedūra atliekama ne tik endometriozės ligos sukeltiems pakitimams gydyti, tačiau ir kitoms ginekologinėms kiaušintakio patologijoms. Taip pat salpingektomija atliekama moterims, kurios turi didesnę riziką susirgti kiaušidžių vėžiu. Vienpusės salpingektomijos metu

pašalinamas vienas kiaušintakis arba vieno kiaušintakio dalis. Nors ši chirurginė procedūra yra radikali, tačiau pašalinus vieną kiaušintakį, moteris vis tiek gali pastoti, nes dar turi kitą funkcionuojantį kiaušintakį. Dvipusės (abipusės) salpingektomijos metu pašalinami abu kiaušintakiai, todėl natūralus pastojimas tampa neįmanomas. Salpingektomija indikuojama, jeigu yra hidrosalpinksas, skysčiu užpildytas kiaušintakis, kuris gali mažinti vaisingumą ar sukelti lėtinį skausmą [8,10].

Endometrioze turi ypatingai didelę pasikartojimo riziką, dėl kurios kartais prireikia ir kelių operacijų. Pakartotinės operacijos gali apimti minimalius pažeidimo eliminavimus arba radikalesnes technikas, negu prieš tai buvo. Chirurginis gydymas reikalingas pacientėms, kurioms po medikamentinio gydymo simptomatika nepalengvėjo, daro įtaką kasdieniam gyvenimui ar liga progresuoja [5,22]. Svarbiausia, kad gydymas turi būti pritaikomas individualiai, atsižvelgiant į pacientės būklę, ligos eigą, ankstesnį gydymą, pacientės amžių ir reprodukcinį planą, gydymo riziką bei galimas komplikacijas [5]. Toks požiūris visiškai užtikrina abipusį bendradarbiavimą bei gydymo veiksmingumą, saugumą ir pacientės poreikius.

XXI amžiuje tobulėjančios robotinės technologijos sukėlė perversmą visose chirurginėse srityse. Jų pritaikymas ginekologinių operacijų metu suteikia vilčių pagerinti chirurginių operacijų rezultatus bei gyvenimo kokybę [71]. Robotinė chirurgija – tai revoliucinė pažanga endometriozei chirurginio gydymo srityje, užtikrinanti didesnę tikslumą, geresnę vizualizaciją ir greitesnį atsigavimą. Lyginant su laparoskopija, robotinė chirurgija suteikia daug privalumų, tarp jų nepaprastas instrumentų mobilumas, galintis atkartoti chirurgo riešo judesius, taip pat vaizdo stabilumas, trimatis vaizdas, ergonomika ir patogumas chirurgui net ir ilgai trunkančių procedūrų metu [72]. S. Restaino ir bendraautorių atliktoje sisteminės apžvalgos ir metaanalizės tyrime nebuvo pastebėti esminiai skirtumai tarp laparoskopijos ir robotinės chirurgijos [73]. Tačiau autorių teigimu, dėl savo efektyvumo gydant sunkius endometriozei atvejus ir palankesnių kaštų, laparoskopinė chirurgija turėtų išlikti kaip „auksinis standartas“ endometriozei gydyme, o robotinės technologijos vertinamos kaip alternatyvus, bet ne pirmo pasirinkimo gydymo metodas.

6.10.3. Kombinuotas operacinis ir farmakologinis gydymas

Atlikta daugybė tyrimų, nagrinėjančių kombinuoto chirurginio ir medikamentinio gydymo taikymą, tačiau pagrįstų priešoperaciniu ar pooperaciniu medikamentiniu gydymu yra mažai. Remiantis ESHRE rekomendacijomis, hormoninių preparatų taikymas prieš chirurginį endometriozei gydymą nėra indikuotinas. Vis dėlto, moterims, neplanuojančioms artimiausiu metu pastoti, gali būti siūlomas pooperacinis hormoninis gydymas, siekiant geresnės skausmo kontrolės ir geresnio gydymo efekto [5].

Pooperacinė hormoninė terapija efektyviai sumažina endometriozės progresavimą ir pasikartojimą. Tyrimų duomenimis, pacientėms, kurioms po operacijos buvo taikomas hormonų slopinimas, nustatyta reikšmingai mažesnė endometriozės atsinaujinimo rizika bei skausmo intensyvumas, lyginant su kontrolinėmis grupėmis [67]. Taip pat vyrauja trijų pakopų terapija, apimanti chirurginę laparoskopiją, kurios metu pašalinami visi matomi endometriozės židiniai, po kurios 3-6 mėnesių hormonų terapija ir vėlesnė „antrojo žvilgsnio“ (*angl. „second look“*) laparoskopija, kurios metu rezekuojami likę židiniai, atliekama adheziolizė (sąaugų pašalinimas) bei kitos reikiamos manipuliacijos. Tyrimo metu toks kombinuotas gydymas buvo ženkliai efektyvesnis, nes sumažino ligos stadiją, simptomus ir progresavimą [67]. Norint kombinuotą gydymą pritaikyti klinikinėje praktikoje moterims, sergančioms kiaušintakių endometrioze, būtina atsižvelgti į tai, kad ši ligos forma yra itin reta. Todėl reikalingas išsamus ir individualus pacienčių vertinimas, papildomi tyrimai bei aiškos, klinikiniais duomenimis pagrįstos gydymo gairės, siekiant užtikrinti teigiamą gydymo efektyvumą ir saugumą.

6.10.4. Alternatyvi medicina

Sai Kong ir kitų autorių literatūros apžvalgoje, alternatyvios medicinos (*angl. Complementary and Alternative Medicine - CAM*) terapijos galimybės gali papildyti endometriozės gydymą. CAM gali suteikti vilčių, kad atliekant tolimesnius mokslinius tyrimus, tokios terapijos kaip vaistažolių medicina, joga ir akupunktūra galėtų tapti pripažintomis pagalbinėmis priemonėmis gydyti su šia liga siejamą skausmą ir gerinti pacienčių gyvenimo kokybę. Tačiau šių alternatyvų taikymas turėtų būti neatsiejamas nuo mokslinio patvirtinimo ir standartizavimo, siekiant užtikrinti, kad pacientės gautų saugią, veiksmingą ir įrodymais pagrįstą pagalbą [74].

Mityba yra pirmas žingsnis endometriozės kontrolės link. Pastebėta, kad priešūždegiminė dieta, kurioje gausiu skaidulinių medžiagų bei polinesočiųjų rūgščių (omega 3), turi įtakos estrogenų aktyvumui, padeda sumažinti lėtinį uždegimą organizme ir palengvina skausmą. Tačiau be fizinio aktyvumo, sveiko gyvenimo būdo ir subalansuotos mitybos nauda yra maža. Kadangi endometriozė yra polietiologinė liga, jos kontrolė priklauso ne tik nuo medikamentinio ar chirurginio gydymo efekto, bet ir nuo aplinkinių veiksnių, kurie gerina savijautą [75].

Su endometrioze susijusio nevaisingumo atvejais gali būti taikomos pagalbinio apvaisinimo technologijos, tokios kaip apvaisinimas mėgintuvėlyje (*angl. In vitro fertilization - IVF*) ir intrauterininė inseminacija (*angl. Intrauterine insemination – IUI*). Pastebėta, kad IVF su intracitoplazminės spermos injekcija (ICSI) arba be jos žymiai efektyvesnis gydymo metodas nei IUI [5,22,76].

6.10.5. Naujas gydymo požiūris

SiRNA (*angl. small interfering RNA*) sukėlė daug dėmesio mokslo srityje dėl savo galimybių iš esmės pakeisti įvairių ligų gydymo metodus. Viena iš galimų taikymo krypčių – endometriožės gydymas, kadangi siRNA technologija leidžia taikliai slopinti su liga susijusių genų ekspresiją ir taip mažinti endometriožės židinių augimą bei ligos simptomus [77]. SiRNA yra mažos dvigrandės RNA molekulės, slopinančios tam tikrus genus. Nustatyta keletas genų, kurie pernelyg išreikšti endometriožės pažeidimuose [78]. Mažųjų interferuojančių RNA (siRNA) terapija – tai naujas gydymo būdas, kuriuo slopinami genai, susiję su endometrioze. Tyrimai rodo, kad siRNA molekulės gali sumažinti endometriožės židinių augimą ir su tuo susijusius simptomus [77,78]. K. Kiisholts ir bendraautorius tyrimas parodė, kad į ląsteles prasiskverbiantis peptidas (*angl. cell-penetrating peptides*) sėkmingai perneša siRNA, nukreiptą į COX-2 baltymą, susijusį su uždegimu ir navikų susidarymu. Tai sumažino uždegiminį procesą, slopino pažeidimų augimą ir angiogenezę, o tai pagrindiniai endometriožės progresavimo veiksniai. Nors ši nauja technologija daug žadanti, ji reikalauja tolimesnių tyrimų, įvertinant jų saugumą ir tikrąjį veiksmingumą [77].

Kita inovatyvi kryptis – imuninės sistemos moduliacija [79]. Kadangi endometriožė yra uždegiminė liga, susijusi su imuninės sistemos veikla, imunomodulatoriai gali būti naudingi mažinant uždegimą ir ligos simptomus.

Dar vienas naujas metodas skirtas imuninio atsako nukreipimui į imunoterapiją ir imunosupresiją, kurių pagalba imuninė sistema slopinama arba stiprinama. Imunosupresiniai vaistai yra perspektyvus endometriožės gydymo metodas, kuris mažina pažeidimų augimą ir invaziją į audinius, tačiau jų nauda įrodyta tik gyvūnų modeliuose. Imunoterapija siekiama stimuliuoti imuninį atsaką į endometriožinius pažeidimus, stiprinant T ląstelių aktyvumą arba veikiant specialius imuninės kontrolės taškus [79]. Nors šios strategijos vis dar tiriamos, jos suteikia individualizuotą požiūrį į ligos valdymą imuniniu lygmeniu.

Taip pat genų terapija sulaukia vis didesnio dėmesio kaip galimas ilgalaikis endometriožės gydymo būdas. Modifikuojant su liga susijusių genų raiškos modelius, siekiama pakeisti molekulinis mechanizmus, skatinančius pažeidimų augimą ir lėtinį uždegimą. Nors genų terapija vis dar yra ikiklinikinėje stadijoje, tai svarbus žingsnis link veiksmingesnio ir geresnio gydymo [80].

Šie nauji gydymo būdai skirti ne tik simptomams gydyti, bet ir endometriožę sukeliantiems biologiniams mechanizms modifikuoti. Tyrimams progresuojant, šie metodai gali atverti plačias galimybes ir geresnes gydymo strategijas endometrioze sergančių pacienčių tarpe.

6.11. PROGNOZĖ

Nevaisingumas yra sudėtinga ir daugialypė sveikatos problema, su kuria šiandien susiduria tiek išsivysčiusios, tiek besivystančios šalys. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, su nevaisingumo problemomis susiduria 17,5 proc. žmonių visame pasaulyje [81]. Įvairios patologijos, įgimtos anomalijos, uždegiminės ligos ir net endometrioze gali turėti įtakos vaisingumui [82].

Kiaušintakių endometrioze pasireiškia, kai endometriozės židiniai formuojasi kiaušintakiuose ar jų aplinkoje, dėl ko gali atsirasti uždegimas, fibrozė, randėjimas ar struktūriniai pokyčiai, trukdantys normaliai jų funkcijai [82]. Kiaušintakiai atlieka pagrindinį vaidmenį reprodukcinėje sveikatoje, jie atsakingi už kiaušialąstės paėmimą, spermatozoidų migraciją bei apvaisinto embriono transportavimą į gimdos gleivinę [83,84]. Todėl bet kokie kiaušintakių pažeidimai gali būti tiesiogiai susiję su moters vaisingumu. Remiantis Amerikos reprodukcinės medicinos draugijos (ASRM) duomenimis, nuo 25 proc. iki 35 proc. visų moterų nevaisingumų atvejų lemia kiaušintakių patologijos [84]. Literatūros šaltiniai nurodo, kad pagrindinė nevaisingumo priežastis – kiaušintakių nepraeinamumas, kuris sudaro apie 30-40 proc. visų nevaisingumų atvejų [83]. Maždaug 30 proc. moterų jis pasireiškia dėl kiaušintakių ligos ar patologijos, o proksimalinis kiaušintakio nepraeinamumas sudaro net 10-25 proc. visų šių atvejų [83].

Endometrioze veikia nevaisingumą keliais patofiziologiniais mechanizmais. Pirmoji problema yra uždegiminė aplinka, kuri pažeidžia oocitų ir spermatozoidų sąveiką. Antroji, endometriozės židiniai gali sąlygoti mechanines kliūtis kiaušintakiuose – jų susiaurėjimą, susisukimą ar pilną obstrukciją. Trečias neigiamas aspektas – dubens sąaugos. Jos keičią anatomicinę kiaušintakių orientaciją, trukdydamos jų funkcijai [82,85]. Mokslinėje literatūroje taip pat pabrėžiama, kad net ir esant nepraeinamiems kiaušintakiams, jų funkciniai pokyčiai sąlygoti endometriozės, tokie kaip peristaltikos sutrikimai, epitelio pažeidimai ar gleivinės pokyčiai, gali trukdyti apvaisinimui ar embriono pernašai [85]. Gydomo strategijos priklauso nuo pažeidimo sunkumo, pacienčių amžiaus ir kitų individualių faktorių. Esant lengvam ar vidutiniam endometriozės laipsniui, gali būti taikomas chirurginis gydymas, kuris kai kuriais atvejais pagerina pastojimo galimybes. Sunkesniais atvejais ar esant negrįžtamiems kiaušintakių pakitimams rekomenduojama taikyti pagalbinio apvaisinimo technologijas, tokias kaip apvaisinimas mėgintuvėlyje (IVF), kuris leidžia apeiti kiaušintakių funkcijos trūkumus [82,85,86]. Kiaušintakio endometrioze yra reikšminga nevaisingumo priežastis, susijusi ne tik su mechaniniais, bet ir su uždegiminiais bei hormoniniais pokyčiais. Ankstyvas nevaisingumo priežasties nustatymas leidžia ne tik užkirsti kelią ligos progresavimui, bet ir padeda išsaugoti moters reprodukcinę sveikatą [84].

Be ilgalaikio poveikio vaisingumui, endometrioze taip pat siejama su padidėjusia tam tikrų onkologinių susirgimų rizika, todėl svarbu įvertinti ne tik reprodukcinę, bet ir bendrą moters sveikatos

prognozę. Daugelis mokslinių tyrimų nagrinėjo ryšį tarp endometrioze ir padidėjusios tam tikrų vėžio rūšių rizikos. Endometrioze yra susijusi su didesne kiaušidžių, krūties ir skydliaukės vėžio rizika, tačiau absoliuti rizika išlieka nedidelė. ESHRE duomenimis, tyrimai, kuriuose buvo lyginamos endometrioze sergančios pacientės, parodė, kad kiaušidžių vėžio rizika padidėja tik apie 1,2 proc., krūties – 0,5 proc., o skydliaukės - taip pat 0,5 proc. Kitų vėžio rūšių ryšys su endometrioze nėra aiškiai nustatytas, todėl pacientėms galima pagrįstai teigti, kad jų bendra vėžio rizika yra maža ir artima bendros populiacijos rizikai [5]. Kiaušintakio struktūra ir lokalizacija sudaro palankias sąlygas ne tik uždegiminiams, bet ir galimiems onkologiniams procesams vystytis – įskaitant ir endometrioze židinių progresavimą. Kiaušintakių vėžys sudaro labai mažą dalį visų ginekologinių vėžio atvejų, endometrioze, lokalizuota kiaušintakyje, teoriškai gali prisidėti prie ląstelių transformacijos ir piktybėjimo proceso. Vis dėlto šis ryšys dar nėra iki galo ištirtas, todėl reikalingi išsamesni moksliniai tyrimai, siekiant tiksliau įvertinti endometrioze vaidmenį kiaušintakių ir kitų ginekologinių navikų patogenezėje [5,87].

7. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

1. Remiantis mokslinės literatūros duomenimis, kiaušintakio endometrioze yra reta ginekologinė patologija, kuriai būdingas ektopinis endometriumo audinio augimas kiaušintakyje.
2. Kiaušintakio endometrioze dažniausiai pasireiškia nespecifiniais simptomais, tokiais kaip lėtinis dubens skausmas, dismenorėja, dispareunija ir nevaisingumas, todėl jos diagnostika dažnu atveju tampa sudėtinga.
3. Šiuo metu „auksiniu standartu“ kiaušintakio endometriozei diagnozuoti laikoma laparoskopija, kuri leidžia ne tik vizualiai įvertinti pakitimus, bet ir atlikti gydomąsias chirurgines intervencijas.
4. Gydomo tikslas – sustabdyti ligos progresavimą ir valdyti klinikinius simptomus, taikant hormonų terapiją, chirurginį gydymą arba kompleksinį individualizuotą gydymo modelį.
5. Norint pagerinti pacientės gyvenimo kokybę bei išsaugoti reprodukcinę funkciją, būtina taikyti tarpdisciplininį požiūrį į gydymą, derinant medikamentinę, chirurginę ir psichosocialinę pagalbą.
6. Siekiant išvengti klaidingos diagnozės ir užtikrinti savalaikį gydymą, rekomenduojama įtraukti kiaušintakio endometrioze į diferencinę diagnostiką tiriant moteris, kurios skundžiasi lėtinio dubens skausmu, nevaisingumu ar kurioms įtariama onkologinė patologija.
7. Klinikiniai atvejai, kai kiaušintakio endometrioze imituoja navikines ligas, pabrėžia multidisciplininio bendradarbiavimo svarbą tiek diagnostiniame, tiek terapiniame procese.

8. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Tsamantioti ES, Mahdy H. Endometriosis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567777/>;
2. World Health Organization (WHO). Endometriosis. Geneva: World Health Organization. 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>;
3. Kiesel L, Sourouni M. Diagnosis of endometriosis in the 21st century. *Climacteric*. 2019 Jun;22(3):296-302. doi:10.1080/13697137.2019.1578743;
4. Van Niekerk L, Johnstone L, Matthewson M. Health-related quality of life in endometriosis: The influence of endometriosis-related symptom presence and distress. *Journal of Health Psychology*. 2022, 27(14): 3121–3135. doi:10.1177/13591053221085051;
5. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, King K, Kvaskoff M, Nap A, Petersen K, Saridogan E, Tomassetti C, van Hanegem N, Vulliamoz N, Vermeulen N. ESHRE guideline: endometriosis. *Human Reproduction open*. 2022 Feb 26;2022(2):hoac009;
6. DiVasta AD, Vitonis AF, Laufer MR, Missmer SA. Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018 Mar;218(3):324.e1-324.e11. doi:10.1016/j.ajog.2017.12.007;
7. Prodromidou A, Kathopoulos N, Zacharakis D, Grigoriadis T, Chatzipapas I, Protopapas A. Tubal endometriosis: From bench to bedside, A scoping review. *Journal of personalized medicine*. 2022;12(3):362. doi:10.3390/jpm12030362;
8. Jiao H-N, Song W, Feng W-W, Liu H. Diagnosis and treatment of tubal endometriosis in women undergoing laparoscopy: A case series from a single hospital. *World Journal of Clinical Cases*. 2022;10(33):12136–45. doi:10.12998/wjcc.v10.i33.12136;
9. Acién P, Velasco I. Endometriosis: a disease that remains enigmatic. *ISRN Obstetrics and Gynecology*. 2013;2013:242149. doi:10.1155/2013/242149;
10. Benagiano G, Brosens I. Who identified endometriosis? *Fertility and Sterility*. 2011;95(1):13–6. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.06.027;
11. Hudelist G, Keckstein J, Wright JT. The migrating adenomyoma: past views on the etiology of adenomyosis and endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2009;92(5):1536–43. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.08.086;
12. Shen DY, Li J, Hu P, Qi C, Yang H. Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for endometriosis in 204 countries and territories, 1990–2019: Findings from a global burden of disease study. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*. 2025;25(100363):100363. doi:10.1016/j.eurox.2024.100363;
13. Lietuvos sveikatos informacijos centras. Lietuvos gyventojų sveikata ir sveikatos priežiūros įstaigų veikla 2024 m. Vilnius. Prieiga: <https://www.hi.lt>;
14. Zhang S, Gong T-T, Wang H-Y, Zhao Y-H, Wu Q-J. Global, regional, and national endometriosis trends from 1990 to 2017. *Ann N Y Acad Sci*. 2021;1484(1):90–101. doi:10.1111/nyas.14468;
15. Bougie O, Nwosu I, Warshafsky C. Revisiting the impact of race/ethnicity in endometriosis. *Reprod Fertil*. 2022;3(2):R34–41. doi:10.1530/RAF-21-0106;
16. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10554. Published 2021 Sep 29. doi:10.3390/ijms221910554;
17. Tsonis O, Barmpalia Z, Gkrozou F, Chandharan E, Pandey S, Siafaka V, et al. Endometriosis in adolescence: Early manifestation of the traditional disease or a unique variant? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;247:238–43. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.01.045;
18. Leone Roberti Maggiore U, Chiappa V, Ceccaroni M, Roviglione G, Savelli L, Ferrero S, et al. Epidemiology of infertility in women with endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2024;92(102454):102454. doi:10.1016/j.bpobgyn.2023.102454;
19. Qi H, Zhang H, Zhang D, Li J, Huang Z, Zhao X, et al. Reassessment of prevalence of tubal endometriosis, and its associated clinicopathologic features and risk factors in premenopausal women received salpingectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;4(100074):100074. Published 2019 Jun 13. doi:10.1016/j.eurox.2019.100074;
20. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Res*. 2019;8:529. Published 2019 Apr 23. doi:10.12688/f1000research.14817.1;
21. Pašalić E, Tambuwala MM, Hromić-Jahjefendić A. Endometriosis: Classification, pathophysiology, and treatment options. *Pathol Res Pract*. 2023;251(154847):154847. doi:10.1016/j.prp.2023.154847;
22. European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Endometriosis: Patient guideline. 2022. Available from: <https://www.eshre.eu/guideline/endometriosis>;

23. Keckstein J, Hudelist G, Koninckx P, Keckstein S, Keckstein S. The #Enzian classification for the diagnosis and surgery of endometriosis: a narrative review. *Gynecology and Pelvic Medicine*. 2021. Available from: <https://gpm.amegroups.org/article/view/7815>;
24. Cano-Herrera G, Salmun Nehmad S, Ruiz de Chávez Gascón J, Méndez Vionet A, van Tienhoven XA, Osorio Martínez MF, et al. Endometriosis: A comprehensive analysis of the pathophysiology, treatment, and nutritional aspects, and its repercussions on the quality of life of patients. *Biomedicines*. 2024;12(7):1476. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines12071476>;
25. Lamceva J, Uljanovs R, Strumfa I. The main theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4254. Published 2023 Feb 21. doi:10.3390/ijms24054254;
26. Halis G, Mechsner S, Ebert AD. The diagnosis and treatment of deep infiltrating endometriosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(25):446–456. doi:10.3238/arztebl.2010.0446;
27. Viganò P, Caprara F, Giola F, Di Stefano G, Somigliana E, Vercellini P. Is retrograde menstruation a universal, recurrent, physiological phenomenon? A systematic review of the evidence in humans and non-human primates. *Hum Reprod Open*. 2024;2024(3):hoae045. Published 2024 Jul 12. doi:10.1093/hropen/hoae045;
28. Yovich JL, Rowlands PK, Lingham S, Sillender M, Srinivasan S. Pathogenesis of endometriosis: Look no further than John Sampson. *Reprod Biomed Online*. 2020;40(1):7–11. doi:10.1016/j.rbmo.2019.10.007;
29. Carpinello OJ, Sundheimer LW, Alford CE, Taylor RN, DeCherney AH. Endometriosis. In: *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278996/>;
30. Batt RE, Yeh J. Müllerianosis: Four developmental (embryonic) müllerian diseases: Four developmental (embryonic) müllerian diseases. *Reprod Sci*. 2013;20(9):1030–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1933719112472736>;
31. Dhesi AS, Morelli SS. Endometriosis: a role for stem cells. *Womens Health (Lond Engl)*. 2015;11(1):35–49. doi:10.2217/whe.14.57;
32. Zhang H, Sheng S, Pan Z, Zhao L, Yang C, Li C, et al. Immune and endocrine regulation in endometriosis: what we know. *Journal of Endometriosis and Uterine Disorders*. 2023;4(100049):100049. <https://doi.org/10.1016/j.jeud.2023.100049>;
33. Pavone ME, Bulun SE. Aromatase inhibitors for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012;98(6):1370–9. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.08.053;
34. Chantalat E, Valera M-C, Vaysse C, Noirrit E, Rusidze M, Weyl A, et al. Estrogen receptors and endometriosis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2815. Published 2020 Apr 17. doi:10.3390/ijms21082815;
35. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012;98(3):511–519. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.06.029;
36. Adilbayeva A, Kunz J. Pathogenesis of endometriosis and endometriosis-associated cancers. *Int J Mol Sci*. 2024;25(14):7624. Published 2024 Jul 11. doi:10.3390/ijms25147624;
37. Uzuner C, Mak J, El-Assaad F, Condous G. The bidirectional relationship between endometriosis and microbiome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1110824. doi:10.3389/fendo.2023.1110824;
38. Ansariniya H, Yavari A, Javaheri A, Zare F. Oxidative stress-related effects on various aspects of endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2022;88(3):e13593. doi:10.1111/aji.13593;
39. Nouri K, Ott J, Krupitz B, Huber JC, Wenzl R. Family incidence of endometriosis in first-, second-, and third-degree relatives: case-control study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8(1):85. doi:10.1186/1477-7827-8-85;
40. Bruna A, Jamet F, Kruk E, Androuët M, Minardi E. Parliamentary question. *Europa.eu*. Available from: https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/E-9-2023-000541_EN.html
41. Wei M, Cheng Y, Bu H, Zhao Y, Zhao W. Length of menstrual cycle and risk of endometriosis: A meta-analysis of 11 case-control studies. *Medicine*. 2016;95(9):e2922. doi:10.1097/MD.0000000000002922;
42. Mollazadeh S, Mirzaei Najmabadi K, Mirghafourvand M, Latifnejad Roudsari R. Sexual activity during menstruation as A risk factor for endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Fertil Steril*. 2023;17(1):1–6. doi:10.22074/ijfs.2022.541102.1207;
43. Audebert A, Timmermans M, Lismonde A, Brichant G, Nisolle M. Fallopian tube and endometriosis: an ambiguous relationship. *Ego Journal*. 2019. doi.org/10.53260/ego.191014;
44. Morotti M, Vincent K, Becker CM. Mechanisms of pain in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;209:8–13. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.07.497;
45. García-Izquierdo L, Marín-Sánchez P, García-Peñarrubia P, Martínez-Esparza M. New potential pharmacological options for endometriosis associated pain. *Int J Mol Sci*. 2024;25(13):7068. doi:10.3390/ijms25137068;
46. Evans S, Mikocka-Walus A, Olive L, Seidman LC, Druitt M, Payne LA. Phenotypes of women with and without endometriosis and relationship with functional pain disability. *Pain Med*. 2021;22(7):1511–1521. doi:10.1093/pm/pnaa362;

47. Privitera G, O'Brien K, Misajon R, Lin C-Y. Endometriosis symptomatology, dyspareunia, and sexual distress are related to avoidance of sex and negative impacts on the sex lives of women with endometriosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(4). doi:10.3390/ijerph20043362;
48. Abd El-Kader AI, Gonied AS, Lotfy Mohamed M, Lotfy Mohamed S. Impact of endometriosis-related adhesions on quality of life among infertile women. *Int J Fertil Steril*. 2019;13(1):72–76. doi:10.22074/ijfs.2019.5572;
49. Allaire C, Bedaiwy MA, Yong PJ. Diagnosis and management of endometriosis. *CMAJ* . 2023;195(10):E363–71. doi:10.1503/cmaj.220637;
50. Berker B, Seval M. Problems with the diagnosis of endometriosis. *Womens Health*. 2015;11(5):597–601. doi:10.2217/whe.15.44
51. Missmer SA, Tu F, Soliman AM, Chiuev S, Cross S, Eichner S, et al. Impact of endometriosis on women's life decisions and goal attainment: a cross-sectional survey of members of an online patient community. *BMJ Open*. 2022;12(4):e052765. doi:10.1136/bmjopen-2021-052765;
52. McGuinness B, Nezhat F, Ursillo L, Akerman M, Vintzileos W, White M. Fallopian tube endometriosis in women undergoing operative video laparoscopy and its clinical implications. *Fertil Steril*. 2020;114(5):1040–8. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.05.026;
53. Stepniewska AK, Clarizia R, De Mitri P, Pesci A, Zorzi C, Albanese M, et al. Role of ultrasonographic parameters for predicting tubal involvement in infertile patients affected by endometriosis: A retrospective cohort study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(10):102208. doi:10.3390/jpm12030362;
54. Foti PV, Ognibene N, Spadola S, Caltabiano R, Farina R, Palmucci S, et al. Non-neoplastic diseases of the fallopian tube: MR imaging with emphasis on diffusion-weighted imaging. *Insights Imaging*. 2016;7(3):311–27. doi:10.1007/s13244-016-0484-7;
55. Lamvu G, Antunez-Flores O, Orady M, Schneider B. Path to diagnosis and women's perspectives on the impact of endometriosis pain. *J Endometr Pelvic Pain Disord*. 2020;12(1):16–25. DOI:10.1177/2284026520903214;
56. Karimi-Zarchi M, Dehshiri-Zadeh N, Sekhavat L, Nosouhi F. Correlation of CA-125 serum level and clinico-pathological characteristic of patients with endometriosis. *Int J Reprod Biomed*. 2016;14(11):713–718.
57. Moustafa S, Burn M, Mamillapalli R, Nematian S, Flores V, Taylor HS. Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs. *Am J Obstet* . 2020;223(4):557.e1-557.e11. doi:10.1016/j.ajog.2020.02.050;
58. Bjorkman S, Taylor HS. MicroRNAs in endometriosis: biological function and emerging biomarker candidates. *Biol Reprod*. 2019;100(5):1135–46. doi:10.1093/biolre/ioz014;
59. Edi R, Cheng T. Endometriosis: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician*. 2022;106(4):397–404;
60. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2014;101(4):927–35. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.02.012;
61. Tassinari V, Smeriglio A, Stillitano V, Trombetta D, Zilli R, Tassinari R, et al. Endometriosis treatment: Role of natural polyphenols as anti-inflammatory agents. *Nutrients*. 2023;15(13):2967. doi:10.3390/nu15132967;
62. Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD001019. doi:10.1002/14651858.CD001019.pub3;
63. Bulun SE, Cheng Y-H, Pavone ME, Yin P, Imir G, Utsunomiya H, et al. 17Beta-hydroxysteroid dehydrogenase-2 deficiency and progesterone resistance in endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2010;28(1):44–50. doi:10.1055/s-0029-1242992;
64. Vannuccini S, Clemenza S, Rossi M, Petraglia F. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(3):333–55. doi:10.1007/s11154-021-09666-w;
65. Marquardt RM, Kim TH, Shin J-H, Jeong J-W. Progesterone and estrogen signaling in the endometrium: What goes wrong in endometriosis? *Int J Mol Sci* . 2019;20(15):3822. doi:10.3390/ijms20153822;
66. Gezer A, Oral E. Progestin therapy in endometriosis. *Womens Health*. 2015;11(5):643–52. doi:10.2217/whe.15.42;
67. Chen I, Veth VB, Choudhry AJ, Murji A, Zakhari A, Black AY, et al. Pre- and postsurgical medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;11(12):CD003678. doi:10.1002/14651858.CD003678.pub3;
68. Kalaitzopoulos DR, Samartzis N, Kolovos GN, Mareti E, Samartzis EP, Eberhard M, et al. Treatment of endometriosis: a review with comparison of 8 guidelines. *BMC Womens Health*. 2021;21(1):397. doi:10.1186/s12905-021-01545-5;
69. Saleh FL, Taylor HS. Clinical applications of gonadotropin-releasing hormone analogues: a broad impact on reproductive medicine. *F S Rep*. 2023;4(2 Suppl):83–7. doi:10.1016/j.xfre.2023.01.008;
70. Singh SS, Gude K, Perdeaux E, Gattrell WT, Becker CM. Surgical outcomes in patients with endometriosis: A systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* . 2020;42(7):881-888.e11. doi:10.1016/j.jogc.2019.08.004;
71. Olsen RG, Hartwell D, Dalsgaard T, Madsen ME, Bjerrum F, Konge L, et al. First experience with the Hugo™ robot-assisted surgery system for endometriosis: A descriptive study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2024;103(2):368–377. doi:10.1111/aogs.14727;

72. Csirz Á, Kovacs DP, Szab A, Fehervari P, Jank Á, Hegyi P, et al. Robot-assisted laparoscopy does not have demonstrable advantages over conventional laparoscopy in endometriosis surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2024;38(2):529–539. doi:10.1007/s00464-023-10587-9;
73. Restain S, Mereu L, Finelli A, Spina MR, Marini G, Catena U, et al. Robotic surgery vs laparoscopic surgery in patients with diagnosis of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *J Robot Surg.* 2020;14(5):687–94. doi:10.1007/s11701-020-01061-y;
74. Kong S, Zhang Y-H, Liu C-F, Tsui I, Guo Y, Ai B-B, et al. The complementary and alternative medicine for endometriosis: a review of utilization and mechanism. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014(1):146383. doi:10.1155/2014/146383;
75. Barnard ND, Holtz DN, Schmidt N, Kolipaka S, Hata E, Sutton M, et al. Nutrition in the prevention and treatment of endometriosis: A review. *Front Nutr.* 2023;10:1089891. doi:10.3389/fnut.2023.1089891;
76. European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Information on female fertility preservation: Patient leaflet based on the ESHRE Guideline on Female Fertility Preservation. 2020. Available from: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Female-fertility-preservation>;
77. Kiisholts K, Kurrikoff K, Arukuusk P, Porosk L, Peters M, Salumets A, et al. Cell-penetrating peptide and siRNA-mediated therapeutic effects on endometriosis and cancer in vitro models. *Pharmaceutics.* 2021;13(10):1618. doi:10.3390/pharmaceutics13101618;
78. Padda IS, Mahtani AU, Patel P, Parmar M. Small interfering RNA (siRNA) therapy. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; March 20,2024;
79. Li W, Lin A, Qi L, Lv X, Yan S, Xue J, et al. Immunotherapy: A promising novel endometriosis therapy. *Front Immunol.* 2023;14:1128301. doi:10.3389/fimmu.2023.1128301;
80. Drakopoulou E, Anagnou NP, Pappa KI. Gene therapy for malignant and benign gynaecological disorders: A systematic review of an emerging success story. *Cancers.* 2022;14(13):3238. doi:10.3390/cancers14133238;
81. World Health Organization (WHO). Infertility prevalence estimates, 1990–2021. Geneva: World Health Organization; 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/978920068315>;
82. Romualdi D, Ata B, Bhattacharya S, Bosch E, Costello M, Gersak K, Homburg R, Le Clef N, Mincheva M, et al. Evidence-based guideline: Unexplained infertility. ESHRE. 2023. Available from: <https://www.eshre.eu/guideline/UI>;
83. Ambildhuke K, Pajai S, Chimegave A, Mundhada R, Kabra P. A review of tubal factors affecting fertility and its management. *Cureus.* 2022;14(11):e30990. doi:10.7759/cureus.30990;
84. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2021;115(5):1143–50. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.01.051;
85. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(6):659–67. doi:10.1111/aogs.13082;
86. Walker MH, Tobler KJ. Female infertility. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556033/>;
87. Colombi I, D’Indinosante M, Lazzeri L, Zupi E, Pisaneschi S, Giusti M, et al. Tubal cancer clinical management: Two exceptional scenarios and a review of the literature. *J Clin Med.* 2024;13(17):5075. doi:10.3390/jcm13175075.

9. PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju savo baigiamojo magistrinio darbo vadovei - docentei gydytojai Daivai Bartkevičienei - už profesionalią pagalbą, vertingas įžvalgas, kantrybę ir nuoširdų palaikymą viso darbo rengimo metu. Taip pat reiškiu nuoširdžią padėką recenzentui - už skirtą laiką ir dėmesį šiam darbui.

Didelę padėką skiriu ir Vilniaus universiteto Medicinos fakultetui – už aukštos kokybės studijas bei suteiktas žinias, kurios padėjo lavinti kritinį mąstymą, atsakomybę bei brandesnę požiūrį į mediciną kaip profesiją ir pašaukimą.

10. PRIEDAI

ORIGINALAS NEBŪS SIUNČIAMAS



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. D. Jatužiui
mf@mf.vu.lt

2024-04-29 Nr. SR-2977
I 2024-04-10 Nr. GR-3416

jucaityteaira@gmail.com

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto V kurso medicinos studijų programos studentė **Aira Jucaitytė** rengdama mokslinį darbą „Kiaušintakio endometrioze. Klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateiktos pacientės duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė D. Bartkevičienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktorė valdymui

 Jolita Jakutienė

M. Skardžiūtė mingaile.skardziute@santa.lt

Santariškių g. 2,
LT-08406 Vilnius

Tel. +370 5 236 5000
Faks. +370 5 236 5111

Interneto svetainė: santa.lt
El.p. info@santa.lt

Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre.
kodas 124364561, PVM mokesčio kodas LT243645610