

# Endometriozės diagnostikos ir gydymo metodika

## 1. Bendroji dalis

Endometriozė yra liga, kurios TLK-10-AM kodas yra N80.

### 1.1 Įvadas

Endometriozė – liga, kuria susergama, kai į gimdos gleivinę panašus audinys tarpsta už gimdos ertmės ribų ir sukelia nuo estrogenų priklausomą lėtinio uždegimo reakciją. Ši liga dažniausiai pasireiškia vaisingo amžiaus moterims ir sutrikdo ne tik fizinę, bet ir psichosocialinę moters gerovę. Endometriozė apibūdinama kaip lėtinė, progresuojanti ir atsinaujinanti būklė, reikalaujanti nuolatinio gydymo [1-3].

### 1.2 Paplitimas

Endometriozė yra dažnai pasireiškianti liga, nustatoma 5-10 proc. bendrosios populiacijos moterų [3, 4]. Moterims, operuotoms dėl nevaisingumo ar dubens skausmų, endometriozė randama 20-50 proc. atvejų [3]. Europoje šia liga serga apie 16 mln. moterų, Lietuvoje 2009 m. buvo diagnozuota 8512 endometriozės atvejų [5, 6].

### 1.3 Etiopatogenezė

Ligos etiopatogenezė nėra aiški. Yra keletas endometriozės atsiradimo hipotezių [2-4, 7]:

#### 1.3.1. Pilvaplėvės endometriozės:

1.3.1.1. Vyrauja Sampson'o retrogradinės implantacijos teorija, aiškinanti, jog mėnesinių metu per kiaušintakius į pilvaplėvės ertmę patekusios endometriumo ląstelės implantuojasi ant dubens organų ar pilvaplėvės [8].

1.3.1.2. Endometriumo ląstelių limfinės ir kraujagyslinės diseminacijos ir implantacijos teorija.

1.3.1.3. Celomo metaplazijos teorija – endometriumo liaukos ir endometriozės židiniai atsiranda iš metaplazavusių pilvaplėvės celomo mezotelio ląstelių.

#### 1.3.2. Kiaušidžių endometriomų:

1.3.2.1. Kraujavimo iš paviršinių kiaušidės endometriozės židinių pasekoje susikaupę menstruacijų likučiai lemia kiaušidės žievinio sluoksnio inversiją ir progresuojančią invaginaciją.

1.3.2.2. Paviršiniai kiaušidės endometriozės židiniai į procesą įtraukia funkcines kiaušidės cistas.

1.3.2.3. Kiaušides dengiančio celomo epitelio metaplazija.

### 1.3.3. Giliosios rektovaginės pertvaros endometriozės:

1.3.3.1. Iš Miulerio latakų liekanų susiformavę adenomioziniai mazgeliai metaplazuoja į endometriumo liaukas.

1.3.3.2. Užgimdinėje یدuboje esančios pilvaplėvės endometriozės židinių sukelta uždegiminė infiltracija ir fibrozė.

Endometriumo ląstelių gebėjimas išlikti, proliferuoti ir formuoti endometriozės židinius, kuriems būdingas uždegimas su padidėjusia citokinų, prostaglandinų ir kitų mediatorių koncentracija, nulemia pagrindinius endometriozės simptomus – skausmą ir nevaisingumą. [3, 4].

### **1.4 Rizikos veiksniai [3, 4]:**

1.4.1. Negimdžiusios moterys;

1.4.2. Ankstyva menstruacijų pradžia, trumpas mėnesinių ciklas, gausios mėnesinės;

1.4.3. Lytinių organų anomalijos su sutrikusiu mėnesinių kraujo nutekėjimu;

1.4.4. Nepalanki šeimos anamnezė. Endometrioze sergančių moterų pirmos eilės gimnaitėms ligos rizika yra 3-10 kartų didesnė. Genetinį polinkį sirgti šia liga patvirtina sėkmingos su endometrioze susijusių genų paieškos [9].

### **1.5 Ligos eiga**

Endometriozė dažniausiai išsivysto vaisingo amžiaus moterims. Apie 38 proc. moterų pirmuosius endometriozės simptomus pajunta jaunesniame nei 15 m. amžiuje, 28 proc. – 15-19 m. amžiuje [10]. Moterims, kurioms endometriozė sukelia simptomus, ši liga yra lėtinė, progresuojanti, atsinaujinanti, sutrikdanti gyvenimo kokybę ir reikalaujanti nuolatinio simptominio gydymo [3].

### **1.6 Lokalizacija ir ligos išraiškos**

Dažniausiai pažeidžiami mažojo dubens organai ir pilvaplėvė, rečiau nustatoma kitos lokalizacijos endometriozė (plaučių, smegenų). Dažniausiai vartojamas terminas „endometriozė“ apima tris skirtingas ligos išraiškas [1, 11, 12]:

1.6.1. Pilvaplėvės endometriozę, kuriai būdingi ant pilvaplėvės ir kiaušidžių esantys paviršiniai židiniai:

1.6.1.1. Tipiškai atrodantys juodi, tamsiai rudi arba tamsiai mėlyni, „suraukti“ židiniai, mazgeliai ar mažos cistelės, su senu krauju ir hemosiderinu bei įvairiai išreikšta aplinkinių audinių fibroze.

1.6.1.2. Atipiniai, kartais sunkiai pastebimi raudoni implantai (petechijos, vezikulės, polipai, hemoragijos) ir serozinės pūslelės.

1.6.1.3. Baltos dėmės, geltonai-rudi židiniai, pilvaplėvės randai arba defektai.

1.6.1.4. Laisvai kabančios, purios sąaugos.

1.6.2. Kiaušidžių endometriomą – tiršto, į šokoladą panašaus skysčio užpildytą vienpusę (dažniau kairėje) ar abipusę cistą, dažnai fiksuotą *fossa ovarica* srityje. Dėl aplinkinių audinių fibrozės gali būti įtraukti kiaušintakiai ir šalia esančios žarnos.

1.6.3. Giliąją rektovagininės pertvaros endometriozę. Giliai infiltruojantys mazgeliai (>5mm) gali įtraukti sakrouterininius raiščius, makštį, žarnas, šlapimo pūslę, šlapimtakius, o nuo infiltracijos gylio ir vietos priklauso ligos simptomai ir jų sunkumas.

## 1.7 Klasifikacijos

Endometriozės išplitimo klasifikacijos yra subjektyvios ir ne visada susijusios su skausmo intensyvumu, tačiau gali būti vertingos prognozuojant nevaisingumą bei parenkant tinkamą nevaisingumo gydymą (B lygio rekomendacija) [1, 3, 12].

1.7.1. Populiariausia ASRM (angl. American Society for Reproductive Medicine) klasifikacija: I stadija – minimali endometriozė (1–5 balai); II stadija – lengva (6–15 balų); III stadija – vidutinė (16–40 balų); IV – sunki (>40 balų) [13] (1 pav.).

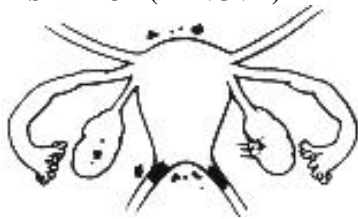
<b>PILVAPLĖVĖ</b>	<b>ENDOMETRIOZĖ</b>	< 1 cm	1-3 cm	> 3cm
	<b>Paviršinė</b>	1	2	4
	<b>Gili</b>	2	4	6
<b>KIAUŠIDĖS</b>	<b>D Paviršinė</b>	1	2	4
	<b>Gili</b>	4	16	20
	<b>K Paviršinė</b>	1	2	4
	<b>Gili</b>	4	16	20
<b>UŽGIMDINĖS ĮDUBOS UŽAKIMAS</b>		<b>Dalinis</b>		<b>Pilnas</b>
		4		40
<b>KIAUŠIDĖS</b>	<b>SĄAUGOS</b>	apima < 1/3	apima 1/3 - 2/3	apima >2/3
	<b>D Voratinklinės</b>	1	2	4
	<b>Išreikštos</b>	4	8	16
	<b>K Voratinklinės</b>	1	2	4
	<b>Išreikštos</b>	4	8	16
<b>KIAUŠINTAKIAI</b>	<b>D Voratinklinės</b>	1	2	4
	<b>Išreikštos</b>	4*	8*	16
	<b>K Voratinklinės</b>	1	2	4
	<b>Išreikštos</b>	4*	8*	16

\* kai kiaušintakio fimbrijos visiškai užakusios – vertinti 16 taškų.

Nurodyti esančių paviršinių implantų tipus: rausvi {(R), raudonos, rausvai – violetinės aiškios pūslelės}, balti {(B lygio rekomendacija) matiniai, gelsvai-rudi pilvaplėvės defektai} ar juodi {(J) juodos, mėlynos hemosiderino sankaupos}. Nurodyti bendrą aprašytų R \_\_%, B \_\_%, J \_\_%, kurių suma = 100%.

**I STADIJA (MINIMALI)**

PILVAPLĒVĒ	
Paviršinė E. - 1-3 cm	- 2
D. KIAUŠIDĒ	
Paviršinė E. - < 1 cm	- 1
Voratinklinės sąaugos - < 1/3	- 1
VISO BALŲ	4

**II STADIJA (LENGVA)**

PILVAPLĒVĒ	
Gili E. - > 3cm	- 6
D. KIAUŠIDĒ	
Paviršinė E. - < 1 cm	- 1
Voratinklinės sąaugos - < 1/3	- 1
K. KIAUŠIDĒ	
Paviršinė E. - < 1 cm	- 1
VISO BALŲ	9

**III STADIJA (VIDUTINĒ)**

PILVAPLĒVĒ	
Gili E. - > 3 cm.	- 6
UŽGIMDINĒ ĮDUBA	
Dalinis užakimas	- 4
K. KIAUŠIDĒ	
Gili E. - 1-3 cm.	- 16
VISO BALŲ	26

**III STADIJA (VIDUTINĒ)**

PILVAPLĒVĒ	
Paviršinė E. - > 3 cm	- 4
D. KIAUŠINTAKIS	
Voratinklinės sąaugos - < 1/3	- 1
D.KIAUŠIDĒ	
Voratinklinės sąaugos - < 1/3	- 1
K. KIAUŠINTAKIS	
Išreikštos sąaugos - < 1/3	- 16*
K. KIAUŠIDĒ	
Gilioji E. - < 1 cm	- 4
Išreikštos sąaugos - < 1/3	- 4
VISO BALŲ	30

**IV STADIJA (SUNKI)**

PILVAPLĒVĒ	
Paviršinė E. - > 3 cm	- 4
K. KIAUŠIDĒ	
Gili E. - 1-3 cm	- 32**
Išreikštos sąaugos - < 1/3	- 8**
K. KIAUŠINTAKIS	
Išreikštos sąaugos - < 1/3	- 8**
VISO BALŲ	52

\* vetinama 16 taškų  
\*\* taškai dvigubinami

**IV STADIJA (SUNKI)**

PILVAPLĒVĒ	
Gili E. - > 3 cm	- 6
UŽGIMDINĒ ĮDUBA	
Pilnas užakimas	- 40
D. KIAUŠIDĒ	
Gili E. - 1-3 cm	- 16
Išreikštos sąaugos - < 1/3	- 4
K. KIAUŠINTAKIS	
Išreikštos sąaugos - > 2/3	- 16
K. KIAUŠIDĒ	
Gili E. - 1-3 cm	- 16
Išreikštos sąaugos - > 2/3	- 16
VISO BALŲ	114

Nustatytas balų skaičius lemia endometriozės stadiją ir sunkumą. Pilnas ligos įvertinimas priklauso nuo atidžios dubens apžiūros pagal ar prieš laikrodžio rodyklę. Vertinamos endometriomos, endometrioidinių implantų dydis, skaičius ir lokalizacija bei sąaugų pobūdis (gimdos paviršius vertinamas kaip pilvaplėvė). Endometriozės ir sąaugų sunkumas balais vertinamas tik pilvaplėvėje, kiaušidėse, kiaušintakiuose ir užgimdinėje įduboje. Esant tik vienos pusės priedams, taškų suma dvigubinama. Šlapimo pūslės, žarnų, makšties, kiaušintakių, gimdos kaklelio, odos endometriozė vertinama ir dokumentuojama kaip "kitos endometriozės formos". Kitos ligos (leiomiomos, kiaušintakių užakimas, gimdos anomalijos ir kt) dokumentuojamos kaip "gretutinė patologija". Visa nustatyta patologija turi būti įvertinta ir pavaizduota tiek tiksliai, kiek tai yra įmanoma mažojo dubens organų eskize, nurodant tyrimo būdą.

**1 paveikslas.** ASRM (*angl.* American Society for Reproductive Medicine) klasifikacija.

1.7.2. Pagal Tarptautinę ligų klasifikaciją (TLK-10-AM/ACHI/ACS elektroninis vadovas) skiriamos šios klinikines formas:

1.7.2.1. N80.0 Gimdos endometriozė (adenomiozė)

1.7.2.2. N80.1 Kiaušidės endometriozė

1.7.2.3. N80.2 Kiaušintakio endometriozė

1.7.2.4. N80.3 Mažojo dubens pilvaplėvės endometriozė

1.7.2.5. N80.4 Tiesiosios žarnos ir makšties (rektovagininės) pertvaros ir makšties endometriozė

1.7.2.6. N80.5 Žarnų endometriozė

1.7.2.7. N80.6 Odos randų endometriozė

1.7.2.8. N80.8 Kita endometriozė

1.7.2.9. N80.9 Endometriozė, nepatikslinta

## **2. Diagnostika**

### **2.1 Klinikiniai simptomai**

2.1.1. Endometriozių klinika yra įvairialypė, o simptomai nespecifiniai, būdingi daugeliui kitų ligų.

2.1.2. Nurodoma, jog nuo pirmųjų simptomų pasireiškimo iki endometriozių diagnozės patvirtinimo praeina nuo 7 iki 12 metų [3]. Dalis moterų delsia ir nesikreipia į gydytojus, tačiau ir nuo pirmosios gydytojo konsultacijos iki diagnozės nustatymo dažnai praeina keleri metai [10]. Beveik penktadalis moterų nurodo, jog konsultavosi su vienu-penkiais gydytojais, 9 proc. – su šešiais ir daugiau gydytojų [6].

2.1.3. Endometriozei būdinga [1, 3, 12]:

2.1.3.1. skausmingos mėnesinės;

2.1.3.2. skausmas lytinių santykių metu;

2.1.3.3. lėtiniai dubens skausmai (ne cikliški, tęsiasi 6 mėn. ir ilgiau);

2.1.3.4. skausmas ovuliacijos metu;

2.1.3.5. cikliškai pasikartojantys ar perimenstruaciniai simptomai su kraujo priemaišomis ar be jo (skausmingas šlapinimasis ar tuštinimasis);

2.1.3.6. nevaisingumas;

2.1.3.7. lėtinis nuovargis.

2.1.4. Galimi kiti simptomai: cikliniai kojų ar *n. ischiadicus* skausmai, pilvo pūtimas, viduriavimas ar skausminga žarnyno peristaltika mėnesinių metu, pykinimas ar diskomfortas epigastriumo srityje, galvos svaigimas ir skausmas mėnesinių metu, ciklinis kvėpavimo sutrikimas, alerginės reakcijos [10, 14]. Dažniausiai endometriozė sergančios moterys skundžiasi skausmu (skausmingos mėnesinės, skausmingi lytiniai santykiai, lėtiniai dubens skausmai) ir nevaisingumu [1, 3, 12].

2.1.5. Daugeliui moterų endometriozė nesukelia jokių simptomų. Tačiau moterims, kurioms endometriozė sukelia skausmą, ši liga progresuoja, atsinaujina ir reikalauja nuolatinio simptominio gydymo [3]. Bet kokie dubens skausmai, išskyrus pirminę dismenorėją, turi būti vertinami kaip endometriozės išraiška, kol nepaneigiama ši diagnozė [3]. Jauname amžiuje diferencijuojant dubens skausmų, dismenorėjos priežastį taip pat būtina galvoti apie endometriozę, siekiant išvengti pavėluotos diagnostikos. 1 lentelėje pateikiamos dubens skausmų priežastys.

1 lentelė. Dubens skausmų diferencinė diagnostika [3]

Gimda	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pirminė dismenorėja</li> <li>• Adenomiozė</li> </ul>
Žarnynas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dirglios žarnos sindromas</li> <li>• Uždegiminės žarnų ligos</li> <li>• Vidurių užkietėjimas</li> </ul>
Šlapimo pūslė	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intersticinis cistitas</li> <li>• Šlapimo takų infekcija</li> <li>• Akmenligė</li> </ul>
Kiaušidės	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ovuliaciniai skausmai</li> <li>• Kiaušidžių cistos (plyšimas, apsisukimas ir pan.)</li> </ul>
Kiaušintakiai	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kraujas kiaušintakyje</li> <li>• Negimdinis nėštumas</li> <li>• Dubens uždegiminė liga</li> </ul>
Bendros ligos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endometriozė</li> <li>• Sąaugos</li> <li>• Neurologinės kilmės skausmai</li> <li>• Raumenų ir judėjimo sistemos skausmai</li> </ul>

## 2.2 Ginekologinis (rektovagininis) tyrimas

2.2.1. Endometriozėi būdingi radiniai [1, 3, 12]:

2.2.1.1. endometriozės židiniai ant makšties sienelių ir /ar ant gimdos kaklelio;

2.2.1.2. skausmingumas čiuopiant mažojo dubens organus;

2.2.1.3. nepaslanki, retroverzijoje esanti gimda;

2.2.1.4. sakrouterininių raiščių skausmingumas;

2.2.1.5. skausmingi gilūs infiltraciniai mazgeliai sakrouterininių raiščių ar Duglaso ertmės srityje, kuriuos geriausiai galima apčiuopti mėnesinių metu (B lygio rekomendacija);

2.2.1.6. padidėjusi viena ar abi kiaušidės.

2.2.2. Ginekologinio tyrimo metu dažnai galima apčiuopti normalią gimdą bei jos priklausinius.

## **2.3 Vaizdo tyrimai**

2.3.1. *Ultragarsinis tyrimas* – pirmo pasirinkimo vaizdo tyrimas įtariant endometriozę, leidžiantis kartu atmesti kitas ginekologines ligas.

2.3.1.1. Transvagininis ultragarsinis tyrimas neturi jokios vertės pilvaplėvės ir kiaušidžių endometriožės židinių, sąaugų diagnostikai, bet yra naudingas metodas, kai reikia patvirtinti arba atmesti didesnes nei 2 cm skersmens kiaušidžių endometriomas (A lygio rekomendacija) [1, 3, 11, 12]. Ultragarinio tyrimo metu endometriomos matomos kaip homogeniškai echogenišku turiniu, dar vadinamu trupinto stiklo pavidalo, prisipildžiusios cistos, ant kurių sienų gana dažnai gali būti aptinkamos viena arba kelios audinio išaugos. Jos galėtų būti vertinamos kaip papiliarinės išaugos, tačiau tai yra kraujo krešuliai ir fibrino nuosėdos, susikaupusios endometriomų viduje. Trečdaliu atvejų endometriomų sienose yra echogenišku taškinių židinių [15].

2.3.1.2. Didelės raiškos transvagininis ultragarsinis tyrimas tinka diagnozuoti gilius infiltracinius 0,5-4 cm dydžio mazgelius sakrouterininių raiščių, rektovagininės pertvaros ar Duglaso ertmės srityje, kai liga įtraukia tiesiąją žarną ar šlapimo pūslę [11, 12].

2.3.2. *Magnetinis branduolių rezonanso tyrimas* naudojamas retai [1, 3, 11, 12].

2.3.2.1. Neturi jokios vertės pilvaplėvės ir kiaušidžių endometriožės židinių diagnostikai.

2.3.2.2. Palyginti su ultragariniu tyrimu, neturi jokių privalumų diagnozuojant kiaušidžių endometriomas.

2.3.2.3. Dažniausiai atliekamas diagnozuojant giliają endometriozę ir jos išplitimą. Tyrimo jautrumas nustatant sakrouterininių raiščių, rektovagininės pertvaros ar Duglaso ertmės srityje esančius pažeidimus yra mažas.



## **2.4 Laboratoriniai tyrimai**

2.4.1. Endometrioze sergančių moterų kraujyje gali būti randama padidėjusi CA-125 žymens koncentracija, tačiau, palyginus su laparoskopija, CA-125 žymens tyrimas neturi diagnostinės vertės (A lygio rekomendacija) [1, 3, 12].

2.4.2. Dvidešimt trijų tyrimų metaanalizės duomenimis, moterims, kurioms operacijos metu buvo patvirtinta endometrioze, CA-125 žymens jautrumas diagnozuojant ligą buvo tik 28 proc., o specifiškumas 90 proc. [16]. Taigi CA-125 tyrimas, įtariant endometriozę, rutiniškai neturėtų būti atliekamas, išskyrus atvejus, kai moteris tiriama dėl neaiškios kilmės kiaušidžių darinio [3].

**2.4.3. Įtariant endometriozę būtina vertinti ligos simptomus, atlikti ginekologinį (rektovagininį) bei vaizdo tyrimus (A lygio rekomendacija). CA-125 žymens tyrimas rutiniškai neturėtų būti atliekamas [1, 3, 12].**

## **2.5 Tyrimai ligos išplitimui vertinti**

2.5.1. Kai įtariama gilioji endometrioze, reikia įvertinti, ar nėra įtrauktas žarnynas, šlapimo pūslė ar šlapimtakiai.

2.5.2. Papildomi tyrimai (kolonoskopija, cistoskopija, magnetinis branduolių rezonanso tyrimas, rektalinis ultragarsinis tyrimas ir pan.) atliekami pagal labiausiai išreikštus simptomus (GPP) [1, 3, 12].

## **2.6 Laparoskopija**

2.6.1. Tai svarbiausias diagnostikos metodas, išskyrus atvejus, kai endometrioze židiniai matomi makštyje ar kur nors kitur (B lygio rekomendacija) [1, 3, 12].

2.6.2. Laparoskopiją rekomenduojama atlikti iš karto po mėnesinių, nes tai sumažina ligos atkryčių tikimybę. Siekiant išvengti hipodiagnostikos, laparoskopija nerekomenduojama moterims, vartojančioms hormoninius vaistus endometriozei gydyti, ar praėjus mažiau kaip trimis mėnesiais po gydymo pabaigos (GPP) [1, 12].

2.6.3. Būtina detaliai aprašyti randamų sąaugų bei židinių tipą, lokalizaciją ir išplitimą, nurodyti naudotas chirurgines manipuliacijas, o esant galimybei, operacijos vaizdus ir eiga išsaugoti (GPP) [1, 3, 12]. Endometrioze išplitimo aprašymas yra subjektyvus, o nustatytas ligos sunkumas ne visada susijęs su simptomų intensyvumu. Laparoskopijos metu giliai infiltruojantys endometrioze židiniai gali atrodyti kaip minimalūs pakitimai, dėl to gali būti nepakankamai įvertintas ligos sunkumas (B lygio rekomendacija) [1, 12]. Rekomenduojama

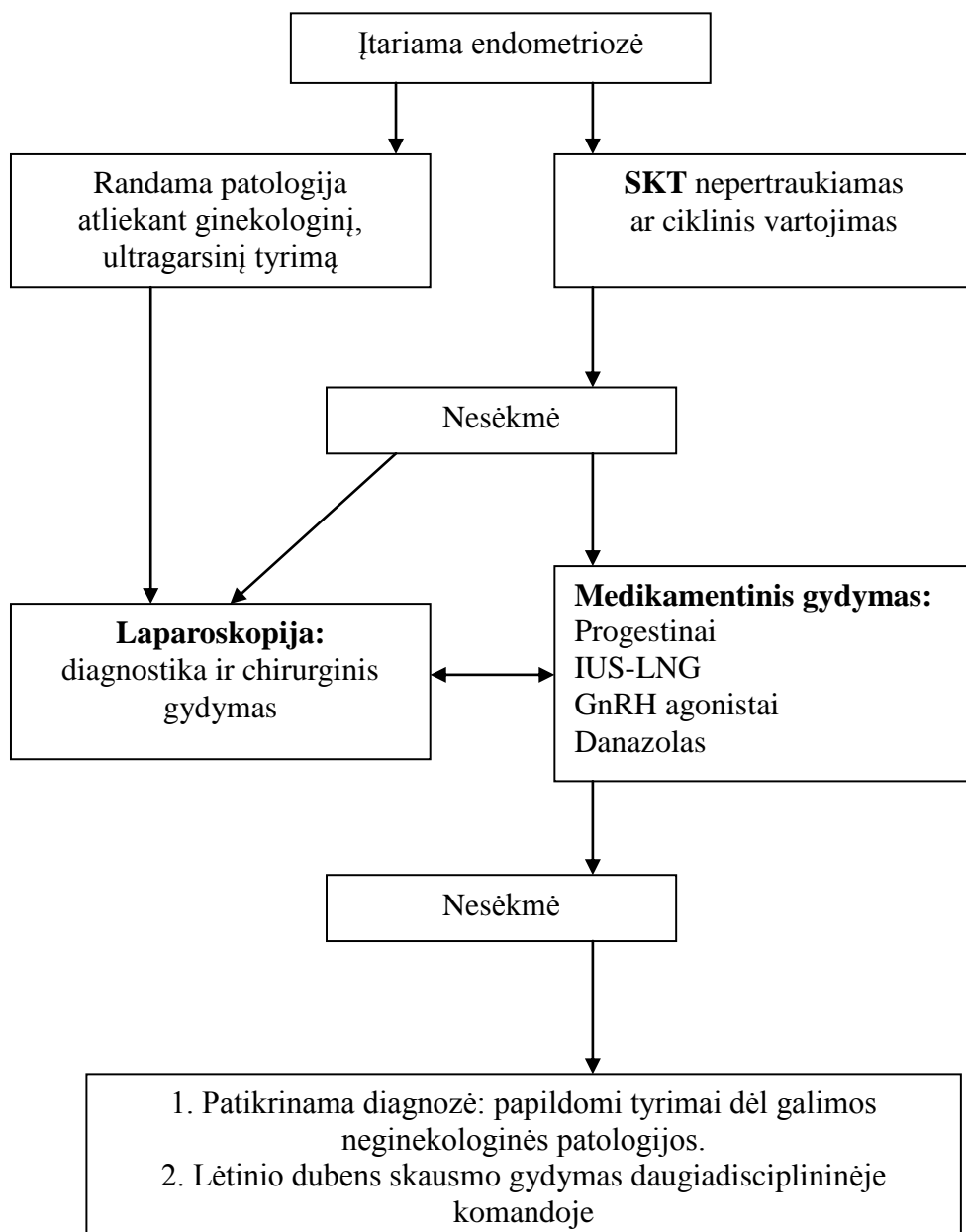
atraumatinėmis žnyplėmis čiuopti endometriozės židinius stengiantis įvertinti infiltracijos gylį ir mazgelius (GPP).

2.6.4. Endometriozės židinių nustatymas histologiniu tyrimu patvirtina ligos diagnozę, tačiau neigiamas histologinio tyrimo atsakymas endometriozės diagnozės nepaneigia (GPP) [1, 12]. Diagnostikai dažniausiai pakanka matyti židinius operacijos metu, o bent vieno jų histologinis patvirtinimas būtų idealus (GPP). Tuo tarpu, radus didesnę kaip 4 cm kiaušidės endometriomą arba giliai infiltruojančius židinius, histologinis tyrimas yra būtinas, siekiant patvirtinti endometriozę ir paneigti retai pasitaikantį supiktybėjimą (GPP) [1, 12].

2.6.5. Diagnostinė laparoskopija nėra būtina visoms moterims, kurios skundžiasi skausmu ir joms įtariama endometriozė. Jeigu moteris pageidauja, galimas empirinis gydymas hormonais (B lygio rekomendacija) [1, 3, 12]. Paauglėms pacientėms laparoskopiją rekomenduojama atlikti tais atvejais, kai dėl lėtinių dubens skausmų paskirtas medikamentinis gydymas yra neveiksmingas (B lygio rekomendacija) [12]. Paauglėms dažniausiai diagnozuojama minimali ar lengva endometriozė, randami atipiniai implantai ir serozinės pūslelės (B lygio rekomendacija) [3, 12].

### **3. Endometriozės gydymas**

Endometriozė yra liga, sukianti skausmą ir nevaisingumą. Nevaisingumas koreguojamas chirurginio gydymo ir pagalbinių apvaisinimo procedūrų pagalba. Skausmas gydomas vartojant medikamentus ir chirurgines intervencijas. Laparoskopija nėra būtina pradėdant gydyti dubens skausmą, skausmingas menstruacijas, susijusias su įtariama endometriozė. Jei pacientė nepageidauja pastoti, galima skirti sudėtinės kontraceptines tabletes (SKT). Jei jomis gydant efektas nepakankamas, moters gyvenimo kokybė bloga, randama ginekologinė patologija tiriant vaginaliai ir ultragarsu, tikslinga atlikti laparoskopiją, kuri leistų nustatyti tikslią diagnozę ir taikyti chirurgines intervencijas (2 pav.).



2 pav. Endometriozės sukkelto skausmo gydymas.

### 3.1 Endometriozės sukkelto skausmo medikamentinis gydymas

3.1.1. Medikamentinis gydymas hormonais turi būti efektyvus, saugus ir tinkamas ilgalaikiam vartojimui. Svarbu vaistų šalutinis poveikis bei kainos ir efekto santykis. Gydymas medikamentais sumažina skausmo pojūtį, bet nepagerina gebėjimo pastoti, turi nepakankamą poveikį kiaušidžių endometriomoms ir giliai infiltruojančiai endometriozei.

3.1.2. Mažos dozės **SKT** endometriozei gydymui vartojamos seniai, bet tik keli tyrimai įrodė jų efektyvumą, lyginant su placebo [18]. Yra duomenų, kad SKT skyrimas nepertraukiamai, išvengiant pseudomenstruacinio kraujavimo, gali būti efektyvesnis dubens skausmui gydyti, nes tokiu atveju retrogradinis kraujas su citokinais ir kitomis uždegiminėmis aktyviomis medžiagomis iš gimdos nepatenka į pilvo ertmę (dėl to, jog nėra 7 dienų pertraukos, kuri susidaro vartojant įprastu režimu, ir nėra pseudomenstruacijos) [17, 18]. Viena iš priežasčių, kodėl SKT netinka visais atvejais endometriozei gydyti, yra ta, kad endometrioidiniai implantai ne visada turi pakankamą progesterono receptorių skaičių arba jų gali iš viso nebūti. Todėl progestinas neprijungia prie receptoriaus ir neaktyvuoja 17-β-hidroksisteroiddehidrogenazės, kuri estradiolį metabolizuoja į estroną, implanto augimas ne sustabdomas, o iš dalies skatinamas. SKT slopina ovuliaciją, bet jos sudėtyje esantis estrogenas veikia estrogenų receptorių, o tai gali paskatinti endometriozei židinių proliferaciją, ir antiestrogeninis progestino poveikis gali būti nepakankamas [19, 20].

3.1.3. **Progestinai** labiau tinkami su endometrioze susijusiam skausmui mažinti. Jų sudėtyje nėra estrogenų, kurie skatina endometrioidinių implantų augimą.

3.1.3.1. **Dienogestas**, 19-nortestosterono darinys, yra pirmo pasirinkimo vaistas endometriozei sukeltam skausmui gydyti, registruotas Lietuvoje. Skiriant 2 mg per dieną, jis aktyviai sumažina dubens skausmą ir dismenorėją, lyginant su placebo, ir toks pat efektyvus kaip GnRH agonistai [21, 22]. Dienogestas savo efektyvumu prilyginamas triptorelinui [23]. Atsitiktinių imčių tyrimas parodė, kad 2 mg per dieną dienogesto savo efektyvumu, mažinant dismenorėją, dispareuniją ir dubens skausmą, prilygsta leuprolido acetatui, leidžiamam į raumenis 3,75 mg/28d [24]. Gyvenimo kokybė geresnė moterų, vartojančių dienogestą, nes mažesnis šalutinis poveikis, susijęs su estrogenų stokos sindromu, todėl jis tinka ilgalaikiam vartojimui.

3.1.3.2. **Intrauterininė levonorgestrelį išskirianti sistema (IUS-LNG)** parodė galingą antiestrogeninį poveikį endometriūmą, kuo remiasi jos, kaip labai patikimos ilgalaikės grįžtamosi kontracepcijai tinkamos priemonės, vartojimas. IUS-LNG į gimdos ertmę išskiria 20 µg/d levonorgestrelį, bei sukelia amenorėją be ovuliacijos slopinimo 60 proc. pacienčių. Patekdamas ir į mažąjį dubenį, jis turi poveikį endometriozei implantams. Tyrimai rodo, kad daugiau nei pusei pacienčių sumažėja skausmo pojūtis po 6 mėn. gydymo, esant lengvai ir vidutinei endometriozei [25, 26]. IUS-LNG yra tinkama priemonė ilgalaikiam vartojimui, nes poveikis vietinis, į kraujotaką patenka minimalios levonorgestrelio koncentracijos, todėl šalutinis poveikis nežymus, nėra duomenų apie

neigiamą įtaką kaulų masei [27]. IUS-LNG nesukelia anovuliacijos, todėl gali padidėti endometriomų formavimosi rizika [28]. IUS-LNG efektyvi esant rektovagininei endometriozei, sumažina dismenorėją, dubens skausmą, dispareuniją, discheziją, ultragarsu stebimas rektovagininio mazgo mažėjimas [29].

3.1.3.3. Plačiai paplitęs pasaulyje ir vartojamas endometriozei sukeltam skausmui gydyti yra **Depo-medroksiprogesteronacetatas (DMPA)**, taip pat registruotas Lietuvoje. Dozė - 150mg/ml leidžiant į raumenis kas tris mėnesius į raumenis. Preparato vartojimą apsunkina ilgalaikiai teplojiškai kraujingomis išskyromis ir protrūkiniais kraujavimais. Ideali indikacija skirti DMPA yra recidyvuojanti endometrioze po histerektomijos. Ilgalaikis gydymas nėra rekomenduojamas dėl kaulų tankio sumažėjimo ir nepalankaus poveikio į riebalų apykaitą.

3.1.4. Gydymas **Danazoliu** vyravo prieš du dešimtmečius. Rekomenduojamas mažomis dozėmis 200 mg/d per burną arba į makštį. Yra duomenų, kad gydant danazoliu padidėja kiaušidžių vėžio rizika [30]. Netinka ilgalaikiam vartojimui.

3.1.5. **GnRH agonistai** yra antro pasirinkimo medikamentai endometriozei gydyti. Tinka vartoti tais atvejais, kai nepavyksta sumažinti su endometrioze susijusio dubens skausmo SKT ar progestiniais arba simptomai grįžta, nors pradžioje gydymas buvo veiksmingas. Lietuvoje registruotas triptorelinas 3,75 mg/28d ir 11,25mg/3 mėn. bei goserelinas 3,6 mg/28d ir 10,8 mg/3 mėn. GnRH agonistai blokuoja gonadotropinių hormonų išskyrimą ir sukelia cheminę „kastaciją“, kas lemia išreikštą hipostremiją. Tai stabdo endometriozių implantų augimą, inaktyvuojami dubens pažeidimai ir sumažėja skausmas. Estrogenų stoka lemia karščio pylimus, nemigą, makšties sausmę, libido sumažėjimą, kaulų masės retėjimą. Dėl šių priežasčių GnRH agonistai turi būti vartojami kartu su estrogenu, kurio standartinė dozė yra 1 mg 17β-estradiolio, nepriklausomai nuo vartojimo trukmės [31, 32]. Galima derinti su pomenopauzei hormonų terapijai skirtais estrogenprogestininiais dariniais, kas taip pat sukelia amenorėją, bet retkarčiais gali pasitaikyti protrūkiniai kraujavimai [33, 34]. Sergant endometrioze, GnRH agonistai vartojami pagalbinio apvaisinimo programoje, taikant ilgąjį kontroliuojamos hiperstimuliacijos protokolą.

3.1.6. Dubens skausmo, susijusio su endometrioze, dismenorėjos korekcijai turi būti vartojami **nesteroidiniai priešuždegiminiai vaistai (NPV)**: tiek klasikiniai, tiek selektyvūs COX-2 receptorių inhibitoriai. Nesant pakankamo efekto, tikslinga vartoti narkotinius analgetikus. Tai ypač svarbu pirmąjį mėnesį, pradedant gydymą hormonais ar atlikus chirurginę intervenciją.

3.1.7. **Aromatazių inhibitorių** vartojimas endometriozės gydymui kol kas yra bandomasis ir remiasi pastebėjimu, kad endometrioziniai implantai naudoja fermentą aromatazę nuosavai estradiolio sintezei, kuri nepriklauso nuo gonadotropinų išsiskyrimo. Du bandomieji tyrimai, vartojant aromatazių inhibitorius derinyje su noretisterono acetatu ir SKT, parodė, kad pacientėms, kurioms nebuvo efektyvus pirmo pasirinkimo gydymas, po 6 mėn. iš dalies sumažėja skausmas [35, 36]. Reikia papildomų tyrimų, įrodančių, kad aromatazių inhibitoriai yra saugūs ir efektyvūs ilgalaikiam endometriozės gydymui.

### **3.1.8. Rekomendacijos:**

**3.1.8.1. SKT yra pirmo pasirinkimo vaistai, ypač vartojant nepertraukiamu režimu (A lygio rekomendacija).**

**3.1.8.2. Geriamieji ir injekciniai progestinai yra pirmo pasirinkimo priemonė, gydant su endometriozė susijusį skausmą (A lygio rekomendacija).**

**3.1.8.3. GnRH agonistai su papildoma hormonų terapija bei IUS-LNG yra antro pasirinkimo medikamentinis endometriozės gydymas (A lygio rekomendacija).**

**3.1.8.4. GnRH agonistai su papildoma hormonų terapija yra tinkami ilgalaikiam vartojimui (ilgiau kaip 6 mėn.) (A lygio rekomendacija).**

**3.1.8.5. NPV ir/ar opioidiniai analgetikai turi būti skiriami, ypač chirurginio ar medikamentinio gydymo pradžioje, kol dar laukiama svarbiausio gydymo efekto, mažinant pacientės skausmo pojūtį (A lygio rekomendacija).**

## **3.2 Endometriozės sukkelto skausmo chirurginis gydymas**

Skausmo chirurginio gydymo tikslas - šalinti su endometriozė susijusius pažeidimus [3].

### **3.2.1. Chirurginis gydymas yra taikomas:**

3.2.1.1. Pacientėms su dubens skausmais, kai:

3.2.1.1.1. Medikamentinis gydymas neveiksmingas, moteris jo atsisako ar yra kontraindikacijų medikamentiniam gydymui,

3.2.1.1.2. Ūmų skausmą mažajame dubenyje sukelia gimdos priklausinių užsisukimas ar plyšusi kiaušidės cista,

3.2.1.1.3. Skausmą sukelia gili infiltruojanti endometriozė, kai yra įtrauktas žarnynas, šlapimo pūslė, šlapimtakis ar dubens nervai.

3.2.1.2. Pacientėms su nustatyta ar įtariama kiaušidžių endometrioma, esant:

3.2.1.2.1. Neaiškios kilmės skausmui mažajame dubenyje,

3.2.1.2.2. Nevaisingumui ir skausmo sindromui.

3.2.2. Chirurginis gydymas gali būti tausojantis arba radikalus. Tausojančios chirurgijos tikslas yra atstatyti normalią anatomiją ir pašalinti skausmo priežastį. Šis būdas yra taikomas reprodukcinio amžiaus moterims, kurios dar nori pastoti, arba siekiant išvengti dirbtinės menopauzės jauname amžiuje. Radikali chirurgija apima abiejų pusių kiaušidžių pašalinimą, siekiant sukelti menopauzę, su visų matomų endometriozės židinių bei infiltratų pašalinimu (kartu gali būti pašalinta ir gimda su kiaušintakiais). Šis metodas turi būti taikomas moterims, kurioms gydant vaistais, išlieka stiprūs skausmai, kurios negalvoja ateityje pastoti arba kurioms yra numatyta pašalinti gimdą dėl kitų ligų (pvz., gimdos miomos, kraujavimas).

3.2.3. Nepriklausomai nuo ligos išplitimo, laparoskopija yra priimtinesnė už laparotomiją dėl geresnio endometriozės židinių suradimo ir pilnesnio jų pašalinimo bei trumpesnio pooperacinio laikotarpio [37]. Esant išplitusiai, giliai infiltruojančiai endometriozei, pacientės turėtų operuoti patyręs chirurgas [38].

3.2.4. Gilios infiltruojančios endometriozės židiniai paprastai būna daugybiniai ir gilesni, nei vizualiai atrodo. Skausmą sukelia gilesnė nei 10 mm infiltracija [39]. Vertinant operacijos veiksmingumą, skausmo gydymo atveju gilios infiltruojančios endometriozės židinių pašalinimas turėtų duoti žymiai geresnį efektą nei paviršinės endometriozės židinių pašalinimas [40, 41]. Atliekant rektovagininį židinių pašalinimą, kai yra įtrauktas pasieninis pilvaplėvės lapelis ir/ar žarnos, reikalinga daugiaprofilinė chirurgų komanda.

3.2.5. Kiaušidžių endometriomos atveju chirurginės intervencijos apimtis priklauso nuo pacientės noro išsaugoti vaisingumą [42]. Norint sumažinti skausmą, laparoskopinė endometriomos ekscizija yra geriau nei laparoskopinė endometriomos abliacija. Ekscizija sumažina galimą endometriomos pasikartojimo riziką, dismenorėją, dispareuniją, skausmą bei pakartotinės operacijos būtinumą. Bendras nėštumų skaičius buvo didesnis tais atvejais, kai buvo atlikta laparoskopinė cistektomija [43-45]. Tačiau ekscizija yra susijusi su netyčiniu kiaušidės normalaus audinio pašalinimu ir tai turi būti įvertinta kiekvienu konkrečiu atveju [46]. Ekscizija atliekama nustačius endometriomą didesnę nei 3 cm, o mažesnės endometriomos gydymas naudojant cistos drenažą, abliaciją ar laikomasi laukimo taktikos. Po laparoskopinės endometriomos ekscizijos 30 proc. atvejų endometrioma vėl atsinaujina [47]. Pooperacinis gydymas hormonais sumažina endometriomos atsinaujinimo galimybę ir

padeda geriau slopinti simptomus [48]. Po operacijos hormoninė kontracepcija turi būti pasiūlyta pacientėms, kurios nenori pastoti.

### **3.2.6. Rekomendacijos [1, 3, 12, 49-52]:**

**3.2.6.1. Nesant simptomų, o tik atsitiktinai operacijos metu radus endometriozei būdingus pakitimus, nei chirurginis, nei medikamentinis gydymas nereikalingas (A lygio rekomendacija).**

**3.2.6.2. Chirurginis gydymas turi būti taikomas tik toms skausmu besiskundžiančioms pacientėms, kurioms medikamentinis gydymas buvo neveiksmingas (A lygio rekomendacija).**

**3.2.6.3. Endometriozės gydymas, pašalinant endometriozės židinius abliacijos ar ekscizijos metodu, padeda sumažinti skausmo sindromą.**

**3.2.6.4. Chirurginis gilios infiltruojančios endometriozės gydymas reikalauja didelės patirties ir daugiaprofilinės chirurginės pagalbos (A lygio rekomendacija).**

**3.2.6.5. Kiaušidžių endometriomos ekscizija, lyginant su cistos drenažu ar kapsulės elektriniu suardymu, yra veiksmingesnė gydant skausmą, taip pat išlieka mažesnė cistos atsinaujinimo tikimybė.**

**3.2.6.6. Kiaušidžių endometriomos, kurios yra 4 cm ir didesnės, moterims su skausmo sindromu turi būti pašalinamos ekscizijos būdu (A lygio rekomendacija).**

**3.2.6.7. Pacientėms, kurios nenori pastoti po endometriomos operacijos, turi būti pasiūlyta ciklinis arba nepertraukiamas gydymas hormonais (A lygio rekomendacija).**

## **4. Su endometrioze susijusio nevaisingumo gydymas**

Endometrioze ne visada sukelia nevaisingumą. Nemažai endometrioze sergančių moterų sėkmingai pastoja ir pagimdo, tačiau daugelis autorių nurodo, kad moterys net su minimalia ar nedideliu laipsniu endometrioze rečiau pastoja, negu bendros populiacijos moterys, o pastoti užtrunka ilgiau [53, 54]. Nėra patikimai įrodyta, ar ir kaip minimali bei lengvo laipsnio mažojo dubens organų bei pilvaplėvės endometrioze gali trukdyti pastoti. Manoma, kad neigiamos įtakos gali turėti prostaglandinų ir kitų biologinių mediatorių, kuriuos gamina endometriozės implantai, poveikis ovuliacijai, geltonkūnio funkcijai bei implantacijai.



Kuo sunkesnio laipsnio endometriozė, tuo didesnė nevaisingumo tikimybė. Pastoti trukdo endometriozės sukeltos mažojo dubens sąaugos bei mažojo dubens organų randiniai pokyčiai, sutrikdantys kiaušinėlio perkėlimą iš kiaušidės į kiaušintakį bei embriono pernešimą į gimdą ir kt.

Nėra įrodymų, kad endometriozėje sergančios moterys dažniau patirtų pasikartojančius persileidimus [55]. Taip pat nėra įrodymų, kad dėl endometriozės gydymo rečiau pasikartotų persileidimai [56, 57].

#### **4.1 Hormoninis gydymas**

Jeigu gydymo tikslas yra pastoti, minimalios ir lengvo laipsnio endometriozės atvejais kiaušidžių funkcijos slopinimas hormonais nėra efektyvus ir su endometriozėje susijusiam nevaisingumui gydyti neturėtų būti vartojamas. Nepakanka įrodymų, ar ta pati taktika tinka, kai endometriozė yra labiau pažengusi (A lygio rekomendacija) [12].

#### **4.2 Chirurginis gydymas**

4.2.1. Kai laparoskopijos metu nustatoma tik minimali ar lengvo laipsnio endometriozė, jos židiniai turi būti sunaikinti, o sąaugos – pašalintos, nes tai didina tikimybę pastoti, lyginant su vien diagnostine laparoskopija (A lygio rekomendacija) [12].

4.2.2. Kai endometrioidiniai pokyčiai sutrikdo mažojo dubens anatominius ryšius, laparoskopijos metu būtina juos atstatyti, jeigu tai yra įmanoma [12].

4.2.3. Iki šiol nepakanka atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamų tyrimų ar metaanalizių duomenų, norint atsakyti į klausimą, ar chirurginis vidutinės ir sunkios endometriozės židinių pašalinimas padidina nėštumo tikimybę. Remiantis trijų tyrimų rezultatais, galima teigti, kad sunkios ir vidutinio laipsnio endometriozės židinių pašalinimas neigiamai veikė pastojimo tikimybę, tačiau tik viename tyrime pavyko gauti statistiškai reikšmingus rezultatus, todėl reikia platesnių šios srities tyrimų (B lygio rekomendacija) [12].

4.2.4. Laparoskopinis didesnių kaip 4 cm diametro kiaušidžių endometriomų išlukštenimas pagerina pastojimo tikimybę, lyginant su endometriomų drenavimu ir koaguliacija. Endometriomų koaguliacija ar lazerinė vapuarizacija, kai pseudokapsulė paliekama neišpjauta, yra susijusi su žymiai didesniu endometrioidinių cistų atkryčių dažniu (A lygio rekomendacija) [12].

### **4.3 Pagalbiniai apvaisinimo būdai**

4.3.1. Kai moteriai su minimalia ar lengvo laipsnio endometriozė nepavyksta pastoti, IUI su kiaušidžių funkcijos stimuliacija padidina nėštumo tikimybę, tačiau IUI be kiaušidžių funkcijos stimuliacijos efektyvumas nėra aiškus (A lygio rekomendacija) [12].

4.3.2. Remiantis literatūros duomenimis, trūksta sutarimo dėl subfertilių moterų su endometrioidinėmis kiaušidžių cistomis gydymo [12]. Endometrioidinės kiaušidžių cistos pablogina IUI ir apvaisinimo mėgintuvėlyje (IVF) rezultatus, tačiau endometriomų išpjovimas gali per daug sumažinti užuomazginių folikulų rezervą kiaušidėse ir tuo pačiu neleistinai sumažinti kiaušidžių atsaką į stimuliaciją [12].

4.3.3. IVF yra tinkamas nevaisingų moterų, sergančių endometriozė, gydymo būdas ypač tada, kai yra pakenkti kiaušintakiai, kai kartu yra vyro nevaisingumas arba kai paprastesni gydymo būdai nepadėjo pastoti (B lygio rekomendacija) [12].

4.3.4. Apvaisinimo mėgintuvėlyje efektyvumas nevaisingoms moterims, sergančioms endometriozė, yra mažesnis, negu moterims su kiaušintakiniu nevaisingumu (A lygio rekomendacija) [12].

4.3.5. Prieš IVF ar intracitoplazminės spermijos injekcijos (ICSI) ciklą moterims, sergančioms endometriozė turi būti rekomenduotas 3-6 mėnesių gydymas GnRH agonistais, nes tai keturis kartus padidina klinikinio nėštumo tikimybę, nors ši rekomendacija remiasi tik vienu atsitiktinės imties tyrimu (A lygio rekomendacija) [12].

4.3.6. Kai yra chirurgiškai gydyta III ar IV stadijos endometriozė, nepateisinama atidėlioti apvaisinimą mėgintuvėlyje, teisinantis endometriozės atkryčio pavojumi, nes kiaušidžių stimuliacija ir IVF nepadidina endometriozės atsinaujinimo rizikos (B lygio rekomendacija) [12].

4.3.7. Ligonėms su vienpuse 3-6 cm diametro kiaušidžių endometrioma, laparoskopinis endometriomos išglaudymas prieš IVF ar ICSI procedūras gali sumažinti kiaušidžių atsaką į stimuliaciją, bet nepagerina pastojimo tikimybės (A lygio rekomendacija) [12].

4.3.8. Laparoskopinė kiaušidžių cistektomija rekomenduojama, kai endometrioma yra didesnė kaip 4 cm diametro, kadangi reikia histologiškai patvirtinti diagnozę, sumažinti infekcijos riziką, palengvinti folikulų pasiekiamumą bei galimai pagerinti kiaušidžių atsaką. Prieš operaciją su moterimi būtina aptarti galimą kiaušidžių funkcinio rezervo sumažėjimą bei kiaušidės funkcijos praradimo riziką. Jei praeityje kiaušidės buvo operuotos, sprendimas dėl operacijos turi būti labai gerai apsvarstytas, įvertinant naudos ir kiaušidžių funkcijos praradimo riziką (GPP) [12].

## 5. Metodikos rengėjai

Metodiką parengė Lietuvos akušerių ginekologų draugijos (LAGD) valdybos sudaryta specialistų darbo grupė.

Darbo grupės nariai:

Dr. Eglė Barčaitė, LSMU Akušerijos ir ginekologijos klinika

Gyd. Heraldas Stankevičius, LSMU Akušerijos ir ginekologijos klinika, UAB „Vaisingumo klinika“

Dr. Andrius Simavičius, VšĮ Šiaulių apskrities ligoninė, Motinos ir vaiko klinika

Dr. Vytautas Klimas, Vilniaus Universiteto ligoninės „Santariškių klinikos“ Moters fiziologijos ir patologijos centras, UAB „Eugenijos ginekologijos klinika“

Recenzentė:

Prof., dr. Rūta Nadišauskienė, LSMU Akušerijos ir ginekologijos klinika

Metodika patvirtinta LAGD valdybos posėdyje 2011 m. gruodžio 21d. (protokolas Nr. 2011-03)

## 6. Literatūra

1. The investigation and management of endometriosis. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Green-Top Guideline No 24. October 2006 (Minor revisions October 2008).
2. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004; **364**: 1789-99.
3. Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh SS. Endometriosis: diagnosis and management. SOCG Clinical practice guideline No. 244, July 2010. *J Obstet Gynaecol Can*; **32**: S1-32.
4. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2004; **18**: 177-200.
5. Lietuvos sveikatos informacijos centras. Lietuvos gyventojų sveikata ir sveikatos priežiūros įstaigų veikla 2009 m. Vilnius. 2010 m. Prieiga: <http://www.hi.lt/>.
6. European Network on Endometriosis. Available at: [www.endonetwork.eu/](http://www.endonetwork.eu/).
7. Nap AW, Groothuis PG, Demir AY et al. Pathogenesis of endometriosis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2004; **18**: 233-44.
8. Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol* 1927; **3**: 93-110 43.
9. Montgomery GW, Nyholt DR, Zhao ZZ et al. The search for genes contributing to endometriosis risk. *Hum Reprod Update* 2008; **14**: 447-57.

10. Ballweg ML. Impact of endometriosis on women's health: comparative historical data show that the earlier the onset, the more severe the disease. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2004; **18**: 201-18.
11. Brosens I, Puttemans P, Campo R et al. Diagnosis of endometriosis: pelvic endoscopy and imaging techniques. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2004; **18**: 285-303.
12. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; **20**: 2698-704.
13. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997; **67**: 817-21.
14. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML et al. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002; **17**: 2715-24.
15. Valentin L, Sladkevičius P. Ultragarsinė gimdos priklausinių auglių diagnostika. *Lietuvos akušerija ir ginekologija* 2008; **XI**: 136-44.
16. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998; **70**: 1101-8.
17. Coffee AL, Sulak PJ, Kuehl TJ. Long-term assessment of symptomatology and satisfaction of an extended oral contraceptive regimen. *Contraception* 2007; **75**: 444-9.
18. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O et al. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 2003; **80**: 560-3.
19. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med* 2009; **360**: 268-79.
20. Bulun SE, Cheng YH, Yin P et al. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. *Mol Cell Endocrinol* 2006; **248**: 94-103.
21. Harada T, Momoeda M, Taketani Y et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis--a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril* 2009; **91**: 675-81.
22. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod* 2010; **25**: 633-41.
23. Cosson M, Querleu D, Donnez J et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril* 2002; **77**: 684-92.
24. Strowitzki T, Seitz C, Marr J et al. Efficacy of dienogest for the treatment of endometriosis: a 24-week, randomized, open-label trial versus leuprolide acetate. Abstract presented at: 25th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology; June 28–July 1, 2009; Amsterdam; June 28–July 1, 2009.
25. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005; **20**: 1993-8.
26. Vercellini P, Aimi G, Panazza S et al. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 1999; **72**: 505-8.
27. Bahamondes L, Petta CA, Fernandes A, Monteiro I. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis, chronic pelvic pain and dysmenorrhea. *Contraception* 2007; **75**: S134-9.

28. Jain S, Dalton ME. Chocolate cysts from ovarian follicles. *Fertil Steril* 1999; **72**: 852-6.
29. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G et al. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001; **75**: 485-8.
30. Cottreau CM, Ness RB, Modugno F et al. Endometriosis and its treatment with danazol or lupron in relation to ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2003; **9**: 5142-4.
31. Bedaiwy MA, Casper RF. Treatment with leuprolide acetate and hormonal add-back for up to 10 years in stage IV endometriosis patients with chronic pelvic pain. *Fertil Steril* 2006; **86**: 220-2.
32. Mitwally MF, Gotlieb L, Casper RF. Prevention of bone loss and hypoestrogenic symptoms by estrogen and interrupted progestogen add-back in long-term GnRH-agonist down-regulated patients with endometriosis and premenstrual syndrome. *Menopause* 2002; **9**: 236-41.
33. Casper RF. Estrogen with interrupted progestin HRT: a review of experimental and clinical studies. *Maturitas* 2000; **34**: 97-108.
34. Surrey ES, Hornstein MD. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 2002; **99**: 709-19.
35. Ailawadi RK, Jobanputra S, Kataria M et al. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. *Fertil Steril* 2004; **81**: 290-6.
36. Amsterdam LL, Gentry W, Jobanputra S et al. Anastrozole and oral contraceptives: a novel treatment for endometriosis. *Fertil Steril* 2005; **84**: 300-4.
37. Crosignani PG, Vercellini P, Biffignandi F et al. Laparoscopy versus laparotomy in conservative surgical treatment for severe endometriosis. *Fertil Steril* 1996; **66**: 706-11.
38. Singh SS, Marcoux V, Cheung V et al. Core competencies for gynecologic endoscopy in residency training: a national consensus project. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; **16**: 1-7.
39. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril* 1990; **53**: 978-83.
40. Chapron C, Dubuisson JB. Laparoscopic treatment of deep endometriosis located on the uterosacral ligaments. *Hum Reprod* 1996; **11**: 868-73.
41. Chopin N, Vieira M, Borghese B et al. Operative management of deeply infiltrating endometriosis: results on pelvic pain symptoms according to a surgical classification. *J Minim Invasive Gynecol* 2005; **12**: 106-12.
42. Chapron C, Pietin-Vialle C, Borghese B et al. Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2009; **92**: 453-7.
43. Alborzi S, Momtahan M, Parsanezhad ME et al. A prospective, randomized study comparing laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration and coagulation in patients with endometriomas. *Fertil Steril* 2004; **82**: 1633-7.
44. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F et al. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril* 1998; **70**: 1176-80.
45. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD004992.
46. Matsuzaki S, Houille C, Darcha C et al. Analysis of risk factors for the removal of normal ovarian tissue during laparoscopic cystectomy for ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 2009; **24**: 1402-6.

47. Koga K, Takemura Y, Osuga Y et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Hum Reprod* 2006; **21**: 2171-4.
48. Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L et al. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis. *Hum Reprod* 2009; **24**: 2729-35.
49. Abbott J, Hawe J, Hunter D et al. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004; **82**: 878-84.
50. Jones KD, Haines P, Sutton CJ. Long-term follow-up of a controlled trial of laser laparoscopy for pelvic pain. *Jsls* 2001; **5**: 111-5.
51. Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N, Haines P. Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1994; **62**: 696-700.
52. Wright J, Lotfallah H, Jones K, Lovell D. A randomized trial of excision versus ablation for mild endometriosis. *Fertil Steril* 2005; **83**: 1830-6.
53. Speroff L, Fritz M. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. United States of America: Lippincott Williams & Wilkins 2005.
54. Wood B. Infertility+ in 3895 women diagnosed with endometriosis in an Australian genetic epidemiological study. World Endometriosis Congress 2005
55. Vercammen EE, D'Hooghe TM. Endometriosis and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000; **18**: 363-8.
56. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med* 1997; **337**: 217-22.
57. Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. *Hum Reprod* 1999; **14**: 1332-4.