

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

ეკატერინე ჩიხაშვილი

ქირურგიული და ჰორმონული კომბინირებული თერაპიის ეფექტურობა
პაციენტებში ენდომეტრიოზით

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად
წარმოდგენილი

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: პროფ. მაია ხუბუა

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: პროფ. ჯენარო ქრისტესაშვილი

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: ასისტენტ-პროფესორი მანანა

ურჯუმელაშვილი

2025

თბილისი, საქართველო

აბსტრაქტი

აქტუალობა: ენდომეტრიომა ხშირად იწვევს მძიმე სიმპტომებს და მოითხოვს მუდმივ მკურნალობას, ხოლო რეციდივების მაღალი მაჩვენებელი ქირურგიული ჩარევის შემდეგ, წარმოადგენს მნიშვნელოვან გამოწვევას ამ დაავადების მართვაში.

კვლევის მიზანი: კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ენდომეტრიომების კომბინირებული (ქირურგიული ჩარევის შემდეგ ჰორმონული) თერაპიის ეფექტურობის დადგენა პაციენტებში ენდომეტრიომებით რეციდივების განვითარების, დაორსულების სიხშირის და ტკივილის ინტენსივობის ცვლილების თვალსაზრისით.

მასალა და მეთოდები: საკვლევი ჯგუფი შეადგინა 264 პაციენტმა ენდომეტრიომით, რომელთაც ჩატარებული ჰქონდათ ლაპაროსკოპიული ჩარევა ენდომეტრიული ცისტის ენუკლეაციით. საკვლევი ჯგუფი დაიყო შემდეგ ჯგუფებად: I ჯგ. - პაციენტები, რომელთაც პოსტოპერაციულად ჩაუტარდათ მკურნალობა დიენოგესტით 6 თვის განმავლობაში უწყვეტად (n-58); II ჯგ.- პაციენტები, რომელთაც პოსტოპერაციულად ჩაუტარდათ მკურნალობა კოკ-ით 6 თვის განმავლობაში (n-62); III ჯგ.- პაციენტები, რომელთაც პოსტოპერაციულად ჩაუტარდათ მკურნალობა დიდროგესტერონით 6 თვის განმავლობაში ციკლურად (n-45); IV ჯგ. - საკონტროლო ჯგუფი, პაციენტები, რომელთაც პოსტოპერაციულად არ ჩატარებიათ მედიკამენტური მკურნალობა (n - 99).

შედეგები: ოპერაციული ჩარევიდან 5 წელიწადში ორსულობის მაჩვენებელი სარწმუნოდ მაღალი იყო I ჯგუფში (72.4% (n-21), III ჯგ. და საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (47.2% და 34.8% შესაბამისად, $P<0.05$). დაორსულების სიხშირის დადგენა II ჯგუფში ვერ მოხერხდა, რადგან ამ ჯგუფში არცერთს არ სურდა ორსულობა. I და III ჯგუფებში ენდომეტრიული ცისტის რეციდივი არცერთ შემთხვევაში არ განვითარდა, II ჯგუფში ენდომეტრიომის რეციდივი დაფიქსირდა 1.6%-ში, რაც სარწმუნოდ დაბალია საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებელთან შედარებით (18.2%, $P<0.05$). ჰორმონალური თერაპიის შემდეგ საკვლევი ჯგუფის არცერთ პაციენტს არ აღენიშნებოდა ძლიერი ტკივილი. საშუალო ინტენსივობის ტკივილი შეუნარჩუნდა I ჯგუფში 57.6%-ში, II ჯგ. – 44,5%-ში, III ჯგ. – 76.2%,

საკონტროლო ჯგუფში - 93.7% შემთხვევაში. ტკივილი აღარ აღენიშნებოდა I ჯგუფში - 42.4%, II ჯგ. - 55.5%, III ჯგ - 23.8%, საკონტროლო ჯგუფში - 6.3%-ში. საშუალო ინტენზივობის ტკივილის სინდრომის ქალებში ტკივილი აღარ აღინიშნებოდა I ჯგუფის არცერთ პაციენტში, II ჯგ. - 96,2%, III ჯგ - 84%, საკონტროლო ჯგუფში - 53,1%-ში. ქირურგიული ჩარევის შემდეგ დიენოგესტით და COC-ით მკურნალობა მნიშვნელოვნად უფრო ეფექტური აღმოჩნდა დიდროგესტერონის ან მხოლოდ ქირურგიული მეთოდის გამოყენებასთან შედარებით ($P<0.05$).

დასკვნა: ენდომეტრიომის ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ სხვადასხვა ჰორმონალური მედიკამენტების (დიენოგესტის, COC, დიდროგესტერონის) გამოყენების შემთხვევაში, ენდომეტრიომის რეციდივის სიხშირე მნიშვნელოვნად დაბალი იყო მხოლოდ ქირურგიულ ჩარევასთან შედარებით, ხოლო ჰორმონოთერაპიის ცალკეულ ჯგუფებს შორის სარწმუნო სხვაობა არ გამოვლინდა. დაორსულების სიხშირე სარწმუნოდ მაღალი იყო დიენოგესტისა და დიდროგესტერონის ჯგუფებში მხოლოდ ქირურგიულ ჩარევასთან შედარებით. ძლიერი ტკივილის შემთხვევაში, დიენოგესტით და COC-ით მკურნალობა სარწმუნოდ ეფექტურია დიდროგესტერონით თერაპიასთან ან მარტო ქირურგიულ მკურნალობასთან შედარებით. საშუალო ინტენზივობის ტკივილის შემთხვევაში ჰორმონოთერაპიის ყველა ფორმა მნიშვნელოვნად უფრო ეფექტური აღმოჩნდა მხოლოდ ქირურგიულ ჩარევასთან შედარებით.

საკვანძო სიტყვები: ენდომეტრიომა, რეციდივები, დიენოგესტი, ენდომეტრიომის მკურნალობა, დისმენორეა ენდომეტრიომების გამო, დიდროგესტერონი, კოკ.

Abstract

Introduction: Endometrial cyst, or endometrioma, is a specific form of endometriosis that often reveals with severe symptoms and requires ongoing treatment. High rate of recurrence after surgical intervention presents a significant challenge in the management of this disease.

Aim of the study: Aim of the study was to determine the effectiveness of combined therapy (after surgical intervention hormonotherapy) of endometrioma in terms of development of recurrences, the rate of pregnancy and change in pain intensity.

Material and methods: Study group consisted of 264 patients with endometrioma who underwent laparoscopic intervention with enucleation of endometrial cyst. The study group was divided into: Group I - patients who were treated with dienogest for 6 months continuously (n-58); Group II - patients treated with combined contraceptives (COC) for 6 months cyclically (n-62); Group III - patients treated with dydrogesterone for 6 months, cyclically (n-45); Group IV - control group, patients who did not undergo postoperative hormone treatment (n-99).

Results: After 5-years of endometrioma surgery, the pregnancy rate was significantly higher in Gr.I (72.4%) compared with Gr. III and control group (47.2% and 34.8% respectively, $P<0.05$). Assessment of pregnancy rate in Gr. II was not available as none in this group desired pregnancy. In Gr. I and Gr. III recurrence of endometrial cyst did not develop in any case, in Gr. II endometrioma recurrence was observed in 1.6%, which is significantly lower compared to control group (18.2%, $P<0.05$). After the hormone therapy, severe pain was not observed in any of the patients. Pain transformed from severe to moderate in Gr.I in 57.6%, in Gr. II – in 44.5%, in Gr. III – in 76.2%, in the control group -in 93.7% of cases and no longer experienced pain in Gr.I - 42.4%, in Gr.II -in 55.5%, in Gr.III – in 23.8%, in the control group – in 6.3 % . In patients with moderate pain syndrome was no pain observed in Gr.I, in Gr.II – in 96.2%, in Gr.III – in 84% and in controls – in 53.1% Treatment with dienogest and COC after surgery was found to be significantly more effective compared to the results obtained with Dydrogesterone or only surgery treatment ($P<0.05$).

Conclusion: After surgical treatment of endometrioma, in cases of using different hormonal medications (Dienogest, COC, Dydrogesterone), the rate of recurrence of endometrioma is

significantly lower compared to surgical intervention only, and the effectiveness of different hormonal medications showed no significant difference between groups. Pregnancy rate is significantly higher in Dienogest and Dydrogesterone groups compared to only surgical intervention. In cases of severe pain, treatment with Dienogest and COC is significantly effective compared with Dydrogesterone therapy or surgery alone. In cases of moderate pain all forms of hormone therapy were found to be significantly more effective compared to surgical intervention alone.

Keywords: Endometrioma, recidives, dienogest, treatment of endometrioma, dysmenorrhea, COC, didrogestrone.

სარჩევი

I. შესავალი.....	1
კვლევითი თემის აქტუალობა.....	1
კვლევის ჰიპოთეზა	5
კვლევის მიზანი	5
კვლევის ამოცანები	6
ნაშრომის მეცნიერული სიახლე	7
პრაქტიკული ღირებულება.....	7
დასაცავად გამოტანილი დებულებები.....	8
II. ლიტერატურის მიმოხილვა	9
ეპიდემიოლოგია.....	9
დაავადების ეტიოპათოგენეზი	10
ენდომეტრიოზების მართვის თანამედროვე მდგომარეობები	13
ენდომეტრიოზი და უნაყოფობა	32
III. კვლევის მეთოდოლოგია	36
კვლევის დიზაინი	36
კვლევის მეთოდოლოგია.....	40
IV. კვლევის ეთიკის საკითხები.....	46
V. კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი	47
კვლევაში მონაწილე პაციენტების ზოგადი დახასიათება.....	47
დერმატოპათიები.....	48
მენსტრუაციული ფუნქცია	48
ენდომეტრიოზების რეციდივების სიხშირე	49
ორსულობის სიხშირე და ვადები.....	52
ქრონიკული ტკივილი მენჯის არეში.....	54
დისკუსია	59
VI. დასკვნები	67
პრაქტიკული რეკომენდაციები.....	68
VII. გამოყენებული ლიტერატურა	69

VIII. გამოქვეყნებული ნაშრომების სია	82
---	----

ცხრილები და გრაფიკები

N	დასახელება	გვერდები
ცხრ.1	კვლევაში მონაწილე ქალების საშუალო ასაკი ჯგუფების მიხედვით	47
ცხრ.2	კვლევაში მონაწილე ქალების მენარქეს საშუალო ასაკი ჯგუფების მიხედვით	49
ცხრ.3	რეციდივების სიხშირე ჯგუფების მიხედვით ოპერაციიდან 5 წელში	50
ცხრ.4	ბილატერალური ცისტების შემთხვევებში რეციდივის განვითარების სიხშირე	51
ცხრ.5	სასურველი ორსულობა ჯგუფების მიხედვით	52
ცხრ.6	მიღებული ორსულობების სიხშირე ჯგუფების მიხედვით ქირურგიული ჩარევიდან 5 წლის შემდეგ.	53
ცხრ.7	დაორსულების სიხშირე ჯგუფების მიხედვით	54
ცხრ.8	ტკივილის ინტენსივობა ოპერაციულ ჩარევამდე ჯგუფების მიხედვით.	55
ცხრ.9	ტკივილის ინტენსივობა ჰორმონოთერაპიის დასრულების შემდეგ პაციენტებში ძლიერი ტკივილის სინდრომით	56
ცხრ.10	ტკივილის ინტენსივობა ჰორმონოთერაპიის დასრულების შემდეგ პაციენტებში საშუალო ინტენსივობის ტკივილის სინდრომით	58

სურათები და დიაგრამები

N	დასახელება	გვერდები
სურ.1	პროგნოსტიკის ბირთვული რეცეპტორების A (PRA) და B (PRB) და მემბრანული რეცეპტორების PGRMC-1 და PGRMC-2 სქემატური წარმოდგენა მენსტრუალური ციკლის დროს ადამიანის ენდომეტრიუმში.	19
სურ.2	ნორმალური ენდომეტრიუმი და ენდომეტრიოზი	21
სურ.3	სხვადასხვა ფაქტორების მონაწილეობა ენდომეტრიოზის პათოგენეზში	22
სურ.4	საკვერცხის ენდომეტრიომა	36
სურ.5	საკვერცხის ენდომეტრიომა	37
სურ.6	ტკივილის ინტენსივობის შეფასების სკალა (NRS)	43
სურ.7	ექოგრამა: საკვერცხის ენდომეტრიომა	45
სურ.8	ბილატერალური ენდომეტრიული ცისტა	52
დიაგრ.1	ტკივილის ინტენსივობა ჰორმონოთერაპიის დასრულების შემდეგ პაციენტებში ძლიერი ტკივილის სინდრომით	57
დიაგრ.2	ტკივილის ინტენსივობა ჰორმონოთერაპიის დასრულების შემდეგ პაციენტებში საშუალო ინტენსივობის ტკივილის სინდრომით	58

აბრევიატურების ჩამონათვალი

COC – კომბინირებული ორალური
კონტრაცეპტივი

კოკ - კომბინირებული ორალური
კონტრაცეპტივი

HSD17B2 - 17β-ჰიდროქსისტეროიდ
დეჰიდროგენაზა 2

CGRP - კალციტონინის გენთან
დაკავშირებული პეპტიდი

NFG - ნერვის ზრდის ფაქტორი

BDNF - თავის ტვინში წარმოებული
ნეიროტროფული ფაქტორი

PR-A - პროგესტერონის რეცეპტორი A

PR-B - პროგესტერონის რეცეპტორი B

PGRMC - პროგესტერონის მემბრანული
რეცეპტორები

ERα - ესტროგენის რეცეპტორი ალფა

ERβ - ესტროგენის რეცეპტორი ბეტა

PTPRR - სასიგნალო მოლეკულა protein
tyrosine phosphatase receptor type

AKAP13 - A-kinase anchor protein 13

VAS - ვიზუალური ანალოგების სკალა

NRS - რიცხობრივი შეფასების სკალა

GnRH - გონადოტროპინ-რილიზინგ
ჰორმონი

BMI - სხეულის მასის ინდექსი

mFG - ფერიმან-გალვეის

მოდულირებული სკალა

PAI - პერიტონეალური ადჰეზიის
ინდექსი

COX -2 - ციკლოოქსიგენაზა -2

LDL - დაბალი სიმკვრივის
ლიპოპროტეინები

HDL - მაღალი სიმკვრივის
ლიპოპროტეინები

I. შესავალი

კვლევითი თემის აქტუალობა

ენდომეტრიოზი არის ქრონიკული პროგრესირებადი გინეკოლოგიური დაავადება, რომელიც ხასიათდება საშვილოსნოს გარეთ ენდომეტრიუმის მსგავსი ქსოვილის არსებობით [31, 72, 104]. იგი გვსვდება რეპროდუქციული ასაკის ქალების დაახლოებით 10-15%-ში და ვლინდება ქრონიკული მენჯის ტკივილით, დისმენორეით, დისპარეუნიით და უნაყოფობით [31, 69, 98].

ენდომეტრიული ცისტა ანუ ენდომეტრიომა ენდომეტრიოზის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ფორმაა [17]. იგი წარმოადგენს ენდომეტრიოზის სპეციფიკურ ფორმას, რომელიც ვითარდება საკვერცხეებში და ხასიათდება ენდომეტრიუმის მსგავსი ქსოვილის არსებობით, რომელიც ქმნის ცისტებს საკვერცხის შიგნით [72]. ენდომეტრიომა ხშირად იწვევს მძიმე სიმპტომებს და მოითხოვს მუდმივ მკურნალობას, ხოლო რეციდივების მაღალი მაჩვენებელი ქირურგიული ჩარევის შემდეგ, წარმოადგენს მნიშვნელოვან გამოწვევას ამ დაავადების მართვაში [53].

ენდომეტრიული ცისტების წარმოქმნისა და რეციდივების რისკ-ფაქტორების განსაზღვრა და იდენტიფიკაცია სასიცოცხლო მნიშვნელობისაა პრე- და პოსტოპერაციული მკურნალობის ეფექტურობისთვის [53].

ვარაუდობენ, რომ ენდომეტრიული ცისტების განვითარებას ხელს უწყობს ანთებითი პროცესები, ჰორმონული დისბალანსი და იმუნური სისტემის დისფუნქცია [85]. ესტროგენები ასრულებენ მნიშვნელოვან როლს ენდომეტრიომების ზრდასა და განვითარებაში, რაც ნათელჰყოფს ჰორმონული თერაპიის ეფექტურობას მათ მკურნალობაში [120].

ენდომეტრიული ცისტები წარმოადგენენ მნიშვნელოვან კლინიკურ პრობლემას რამდენიმე მიზეზის გამო: ტკივილის სინდრომი, უნაყოფოობა, საკვერცხის რეზერვის შემცირება, მალიგნიზაციის რისკი [40, 92, 100].

ამჟამად ლაპაროსკოპია არის მიჩნეული დამტკიცებულ და ეფექტურ მკურნალობის მეთოდად კარგი ამტანობის, გართულებების დაბალი რისკისა და მისაღები ღირებულების გამო [29, 74]. ვინაიდან ენდომეტრიოზი წარმოადგენს მულტიფაქტორულ დაავადებას და ხასიათდება რეციდივების განვითარების მაღალი სიხშირით, ქირურგიულ მკურნალობას არასაკმარისად ეფექტურს ხდის და მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობა არ არის საკმარისი ხანგრძლივი და სასურველი თერაპიული ეფექტის მისაღწევად [16, 56, 119].

ბევრ კვლევაშია გაანალიზებული ენდომეტრიოზების რეციდივების სიხშირე ლაპაროსკოპიული ოპერაციის შემდეგ, რომელიც 2 წლიანი მეთვალყურეობის მანძილზე ვითარდება შემთხვევითა 11-30%-ში [20, 55, 86] და 10-დან 50%-მდე პირველი 5 წლის განმავლობაში ოპერაციის შემდეგ [66, 93]. ამდენად ენდომეტრიოზის კონსერვატიული და ქირურგიული მკურნალობის კომბინაცია მიჩნეულია ყველაზე ეფექტურ მკურნალობის ტაქტიკად რეციდივის განვითარების დაბალი ალბათობისა და ორსულობის დადგომის მაღალი მაჩვენებლის გამო პაციენტებში ენდომეტრიოზით [1].

გასათვალისწინებელია, რომ ენდომეტრიოზი წარმოადგენს პროგნოსტიკურად უარყოფით მდგომარეობას. ლიტერატურული მონაცემებით ეუტოპიური ენდომეტრიუმი შეიძლება იყოს არასრულფასოვანი ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში, რაც მოიცავს დარღვევებს ენდომეტრიუმის სტრუქტურაში, პროლიფერაციასა და გენების ექსპრესიაში [57]. არასრულფასოვანი ენდომეტრიუმი თავის მხრივ შესაძლოა იყოს ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული უნაყოფოობის მნიშვნელოვანი მიზეზი. ენდომეტრიოზის დროს, რომელიც განიხილება პროგნოსტიკური მიმართ რეზისტენტულ მდგომარეობად, ენდომეტრიუმში დარღვეულია პროგნოსტიკური სასიგნალო მოლეკულური მექანიზმები, რაც, შესაბამისად უარყოფითად აისახება ქალის ფერტილობაზე [12, 117]. ენდომეტრიოიდული ქსოვილის რეზისტენტობა პროგნოსტიკური მიმართ შეიძლება

აიხსნას პროგესტერონის და ესტროგენის რეცეპტორების იზოფორმების თანაფარდობის დარღვევით [121]. ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტების ეუტოპიურ ენდომეტრიუმში ასევე მომატებულია PTPRR-ისა (protein tyrosine phosphatase receptor type R) და AKAP13-ის (A-kinase anchor protein 13) რაოდენობა, რომლებიც მონაწილეობენ ენდომეტრიოზის პათოგენეზში. დღესდღეობით არსებული ლიტერატურული მონაცემების თანახმად, პერსპექტიულად შეიძლება განიხილოს სელექტიური პროგესტაგენის - დიენოგესტის გამოყენება ენდომეტრიოზის ხანგრძლივ მართვაში. დიენოგესტის გამოყენებამ შესაძლოა მნიშვნელოვნად შეამციროს ტკივილის ინტენსივობა და დადებითი გავლენა მოახდინოს, როგორც სპონტანური ორსულობის მაჩვენებლის გაუმჯობესებაზე, ასევე ინ ვიტრო განაყოფიერების შედეგებზე [18].

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ენდომეტრიოზების მართვისას გამოიყენება პროგესტინები. აღსანიშნავია, რომ პროგესტერონის რეცეპტორებთან (PRs) მიერთებით პროგესტინებს შეუძლიათ გამოიწვიონ ანტიესტროგენული, პრო-აპოპტოზური, ანთების საწინააღმდეგო და ანტინეოგენული ეფექტები, რაც იწვევს ტკივილის და პათოგენური მექანიზმების შეწყვეტას ენდომეტრიოზულ დაზიანებებში [18, 21, 30, 90].

მიუხედავად ზემოაღნიშნულისა, ენდომეტრიული ცისტების ქირურგიული მკურნალობა რჩება "ოქროს სტანდარტად", განსაკუთრებით დიდი ზომის (>3 სმ) ცისტების შემთხვევაში [21, 29]. რეციდივის მაღალი რისკის გამო კი მნიშვნელოვანი გახდა პოსტოპერაციული მედიკამენტური მკურნალობის ეფექტური სტრატეგიის შემუშავება ენდომეტრიული ცისტების მართვისას [99].

აქტუალობას ინარჩუნებს ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტების ქირურგიული ჩარევის შემდგომი მართვის საკითხი [45,122]. არსებობს მონაცემები იმის შესახებ, რომ ორსულობის პროცენტული მაჩვენებელი იზრდება ოპერაციის შემდგომ ჰორმონული მკურნალობის გამოყენებით. კერძოდ, 2020 წლის კოჰრეინის სისტემურმა მიმოხილვამ აჩვენა, რომ იმ ჯგუფში, რომელშიც გამოყენებულ იქნა ქირურგიული ჩარევის შემდეგ ჰორმონული მკურნალობა, პაციენტებში ორსულობის მაჩვენებელი სარწმუნოდ აღემატებოდა შესაბამის მაჩვენებელს საკონტროლო

ჯგუფში (35-48% vs, 34%, $p<0.05$) [18]. ასევე მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ ანალიზის პროცესში გამოყენებული ერთეული კვლევებიდან მხოლოდ ერთ კვლევაში იქნა დანიშნული პროგნოსტიკური - მედროქსიპროგესტერონ აცეტატი, რაც არ იძლევა კვლევის შედეგების განზოგადების საშუალებას.

ამდენად ქირურგიულ მკურნალობასთან ერთად, მნიშვნელოვანია ცნობილი პათოფიზიოლოგიური და ეპიგენეტიკური ფაქტორების გათვალისწინება, რომლებიც მონაწილეობენ ენდომეტრიოზის პათოგენეზში.

დიენოგესტის შესაძლო დადებითი ეფექტი ფერტილობის ფუნქციის გაუმჯობესებაზე, ემყარება მის დადებით გავლენას ასევე ენდომეტრიუმზე. დიენოგესტმა შესაძლოა გააუმჯობესოს ენდომეტრიოიდული ქსოვილის მგრძნობელობა პროგესტერონის მიმართ პროგესტერონის და ესტროგენის რეცეპტორების იზოფორმების თანაფარდობის ცვლილებით ($\uparrow$ PR-B/PR-A, $\downarrow$ ER β /ER α) [121]. დიენოგესტი ახდენს იმ გენების დაუნ-რეგულაციას, რომელთა ექსპრესია მომატებულია ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტების ეუტოპიურ ენდომეტრიუმში. შედეგად ხდება ენდომეტრიუმში PTPRR-ის (protein tyrosine phosphatase receptor type R) და AKAP13-ის (A-kinase anchor protein 13) რაოდენობის შემცირება, რომელიც არ ახასიათებს სხვა გესტაგენებს.

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

კვლევის ჰიპოთეზა

ენდომეტრიომის ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ სხვადასხვა ჰორმონული პრეპარატების (დიენოგესტი, კოკ, დიდროგესტერონი) გამოყენების შემთხვევებში ენდომეტრიომის რეციდივების სიხშირე მცირდება მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობის შემდგომ მიღებულ შედეგებთან შედარებით. ცალკეული ჰორმონული პრეპარატის (დიენოგესტი, კოკ, დიდროგესტერონი) ეფექტურობის შეფასებისას რეციდივების განვითარების სიხშირის თვალსაზრისით სხვაობა არ ვლინდება.

დაორსულების სიხშირე აღემატება კომბინირებული მკურნალობის (ქირურგიული და ჰორმონული) ჩატარების შემთხვევებში მხოლოდ ქირურგიული მეთოდით მკურნალობის შემდეგ მიღებულ ორსულობათა სიხშირეს.

ცალკეული ჰორმონული პრეპარატის ეფექტურობა ორსულობის მიღების თვალსაზრისით სარწმუნოდ არ განსხვავდება ერთმანეთისგან.

ძლიერი ინტენსივობის ტკივილის შემთხვევებში დიენოგესტით და კოკ-ით მკურნალობა სარწმუნოდ ეფექტურია დიდროგესტერონით ან მხოლოდ ქირურგიული მეთოდით ჩატარებულ მკურნალობასთან შედარებით.

საშუალო ინტენსივობის ტკივილის შემთხვევაში პოსტოპერაციულად გამოყენებული ჰორმონოთერაპიის ყველა სახე უფრო ეფექტურია ვიდრე მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობა.

კვლევის მიზანი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ენდომეტრიომების კომბინირებული (ქირურგიული ჩარევის შემდეგ ჰორმონული) თერაპიის ეფექტურობის დადგენა პაციენტებში ენდომეტრიო-მებით რეციდივების განვითარების და დაორსულების სიხშირის, ასევე ტკივილის ინტენსივობის შეფასებით.

კვლევის ამოცანები

- ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ სხვადასხვა ჰორმონული პრეპარატის (დიენოგესტი, კოკ, დიდროგესტერონი) გამოყენების ეფექტურობის შეფასება რეციდივების სიხშირის განსაზღვრის მიხედვით მხოლოდ ქირურგიული მეთოდის გამოყენებასთან შედარებით ოპერაციული ჩარევიდან 5 წლის მეთვალყურეობის შემდეგ.
- ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ სხვადასხვა ჰორმონული პრეპარატის (დიენოგესტი, კოკ, დიდროგესტერონი) თერაპიული ეფექტურობის დადგენა დაორსულების სიხშირის განსაზღვრის მიხედვით მხოლოდ ქირურგიული მეთოდის გამოყენებასთან შედარებით ოპერაციული ჩარევიდან 5 წლის მეთვალყურეობის შემდეგ.
- ტკივილის ინტენსივობის ხარისხის განსაზღვრა კომბინირებული (ქირურგიული ჩარევის შემდეგ ჰორმონული) და მხოლოდ ქირურგიული მეთოდით მკურნალობის შემდეგ ოპერაციული ჩარევიდან 5 წლის მეთვალყურეობის შემდეგ.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე

- ❖ პირველად დადგენილი იქნა, რომ ენდომეტრიომების გამო ოპერაციული ჩარევის შემდეგ ჰორმონოთერაპიის გამოყენებით რეციდივების სიხშირე სარწმუნოდ მცირდება მხოლოდ ქირურგიული მეთოდის გამოყენებასთან შედარებით ოპერაციიდან 5 წლიანი დაკვირვების პერიოდში.
- ❖ პირველად დადგენილი იქნა, რომ ენდომეტრიომების გამო ოპერაციული ჩარევის შემდეგ დიენოგესტის გამოყენებით დაორსულების სიხშირე სარწმუნოდ მაღალია დიდროგესტერონის ან მხოლოდ ქირურგიული მეთოდის გამოყენებასთან შედარებით ოპერაციიდან 5 წლიანი დაკვირვების პერიოდში.
- ❖ პირველად დადგენილი იქნა, რომ ენდომეტრიომების გამო ოპერაციული ჩარევის შემდეგ ტკივილის ინტენსივობა სარწმუნოდ მცირდება ჰორმონული პრეპარატების გამოყენების შემთხვევაში მხოლოდ ქირურგიული მეთოდის გამოყენებასთან შედარებით ოპერაციიდან 5 წლიანი დაკვირვების პერიოდში.

პრაქტიკული ღირებულება

- ❖ კომბინირებული (ქირურგიული ჩარევის შემდეგ ჰორმონული) თერაპიის გამოყენებას ენდომეტრიომების მკურნალობაში აქვს დიდი პრაქტიკული მნიშვნელობა, ვინაიდან ეს მიდგომა უზრუნველყოფს ენდომეტრიომების ქირურგიული ჩარევის შემდეგ ენდომეტრიომების რეციდივების პრევენციას, დაორსულების სიხშირის ზრდას და ტკივილის ინტენსივობის შემცირებას მხოლოდ ქირურგიული მეთოდით მკურნალობასთან შედარებით.

დასაცავად გამოტანილი დებულებები

1. ენდომეტრიომების კომბინირებული (ქირურგიული ჩარევის შემდეგ ჰორმონული) მკურნალობის შემდეგ სხვადასხვა ჰორმონული პრეპარატის (დიენოგესტი, კოკ, დიდროგესტერონი) გამოყენების შემთხვევებში ენდომეტრიომების რეციდივების სიხშირე ნაკლებია მხოლოდ ქირურგიული მეთოდის გამოყენებასთან შედარებით.
2. დაორსულების სიხშირე მაღალია დიენოგესტით მკურნალობის ჩატარების შემთხვევებში დიდროგესტერონით ან მხოლოდ ქირურგიული მეთოდით მკურნალობის შემდეგ მიღებულ ორსულობათა სიხშირესთან შედარებით.
3. დიდროგესტერონით და მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობის ეფექტურობა ორსულობის მიღების თვალსაზრისით არ განსხვავდება ერთმანეთისგან.
4. დისმენორეის და მენჯის ქრონიკული ტკივილის შემთხვევაში ჰორმონოთერაპიის ყველა ფორმა უფრო ეფექტურია მხოლოდ ქირურგიულ ჩარევასთან შედარებით.

II. ლიტერატურის მიმოხილვა

ეპიდემიოლოგია

ენდომეტრიოზი არის ქრონიკული პროგრესირებადი გინეკოლოგიური დაავადება, რომელიც ხასიათდება საშვილოსნოს გარეთ ენდომეტრიუმის მსგავსი ქსოვილის არსებობით [14, 31, 61]. იგი ვლინდება რეპროდუქციული ასაკის ქალების დაახლოებით 10-15%-ში და იწვევს ისეთ სიმპტომებს, როგორიცაა ქრონიკული მენჯის ტკივილი, დისმენორეა, დისპარეუნია და უნაყოფოება [14, 31, 61].

ენდომეტრიოზისთვის დამახასიათებელი სიმპტომები აღწერილია ჯერ კიდევ უძველეს სამედიცინო ჩანაწერებში, რომლებიც დათარიღებულია დაახლოებით 4000 წლის წინ [68]. ჩინური სამკურნალო ბალახები მენსტრუაციის პერიოდთან დაკავშირებული მძიმე სისტემური სიმპტომების შესამსუბუქებლად გამოიყენებოდა უძველესი დროიდან, როდესაც ჯერ კიდევ უცნობი იყო დისმენორეის მკურნალობის ფარმაკოლოგიური მოქმედება (Nezhat et al., 2012; Wieser et al., 2007) [68, 110]. ენდომეტრიოზული და ადენომიოზური დაზიანებების პირველი პათოლოგიური აღწერა გააკეთა კარლ ფონ როკიტანსკიმ 1860 წელს (Hudelist et al., 2009; Rokitansky, 1860), მაგრამ მხოლოდ XX საუკუნის დასაწყისში აღწერეს ამ დაავადებების მორფოლოგიური და კლინიკური სურათი (Cullen, 1908; Cullen, 1920) [78].

ენდომეტრიული ცისტა ანუ ენდომეტრიომა ენდომეტრიოზის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ფორმაა [17]. იგი წარმოადგენს ენდომეტრიოზის სპეციფიკურ ფორმას, რომელიც ვითარდება საკვერცხეებში და ხასიათდება ენდომეტრიუმის მსგავსი ქსოვილის არსებობით, რომელიც ქმნის ცისტებს საკვერცხის შიგნით [72].

ენდომეტრიომა ხშირად იწვევს მძიმე სიმპტომებს და მოითხოვს მუდმივ მკურნალობას, ხოლო რეციდივების მაღალი მაჩვენებელი ქირურგიული ჩარევის შემდეგ, წარმოადგენს მნიშვნელოვან გამოწვევას ამ დაავადების მართვაში [53].

დაავადების ეტიოპათოგენეზი

ენდომეტრიული ცისტების წარმოქმნისა და რეციდივების რისკ-ფაქტორების განსაზღვრა და იდენტიფიკაცია სასიცოცხლო მნიშვნელობისაა პრე- და პოსტოპერაციული მკურნალობის ტაქტიკის შემუშავებისთვის [53].

ვარაუდობენ, რომ ენდომეტრიული ცისტების განვითარებას ხელს უწყობს ანთებითი პროცესები, ჰორმონული დისბალანსი და იმუნური სისტემის დისფუნქცია [85]. ესტროგენები ასრულებენ მნიშვნელოვან როლს ენდომეტრიუმის ზრდასა და განვითარებაში, რაც ნათელჰყოფს ჰორმონული თერაპიის აუცილებლობას მათ მკურნალობაში [120].

ენდომეტრიოზის წარმოშობის და განვითარების უამრავი თეორია არსებობს, თუმცა ვერცერთი მათგანი ვერ ხსნის სრულად მის მრავალფეროვან კლინიკურ გამოვლინებას დაავადების კომპლექსური ბუნებიდან გამომდინარე. გასული საუკუნის ოციან წლებში ჯონ სამპსონმა ამ მდგომარეობას დაარქვა სახელი "ენდომეტრიოზი" და ივარაუდა "რეტროგრადული მენსტრუაციის თეორია" მისი პათოგენეზის ასახსნელად [80]. იმ დროს, ამ მდგომარეობის კონსერვატიული (მედიკამენტური) თერაპია პრაქტიკულად არ არსებობდა და მენჯის მძიმე სიმპტომებს მკურნალობდნენ აგრესიული ქირურგიული ჩარევებით, როგორცაა ჰისტერექტომია და ოოფორექტომია ახალგაზრდა ქალებშიც კი [12].

საინტერესოა, რომ ენდომეტრიოზის პროფილაქტიკისთვის პირველი რეკომენდაციები იყო ადრეული ქორწინება და ხშირი მშობიარობა (Meigs, 1953). ორსულობის დადებით ეფექტზე დაკვირვებით ენდომეტრიოზის სიმპტომების გაუმჯობესების თვალსაზრისით, კისტნერმა გამოთქვა მოსაზრება, რომ დეციდუალიზაციის პროცესმა შეიძლება გამოიწვიოს ზედაპირული ექტოპიური იმპლანტების ნეკროზი და, შესაბამისად, მათი ელიმინაცია (Kistner, 1958). ფაქტობრივად, ენდომეტრიოზის სიმპტომური მართვისთვის ჰორმონალური თერაპიის გამოყენება დაიწყო მას შემდეგ, რაც გაჩნდა იდეა „ფსევდო ორსულობის“ მდგომარეობის გამოწვევის შესახებ [2, 50]. ამრიგად, დადგინდა პროგესტერონის გამოყენების ლოგიკური მტკიცებულება ენდომეტრიოზის კლინიკურ მართვაში [78].

აღსანიშნავია, რომ პროგნოსტიკის რეცეპტორებთან (PRs) მიერთებით პროგნოსტინებს შეუძლიათ გამოიწვიონ ანტიესტროგენული, პრო-აპოპტოზური, ანთების საწინააღმდეგო და ანტინეოპლასტიკური ეფექტები, რაც იწვევს ტკივილის და პათოგენური მექანიზმების შეწყვეტას ენდომეტრიოზულ დაზიანებებში [30]. პროგნოსტინის მიღება შესაძლებელია ორალური და ვაგინალური პრეპარატების გამოყენებით, ინტრამუსკულარული და კანქვეშა ინექციების, ტრანსდერმალური პრეპარატების, კანქვეშა იმპლანტების და საშვილოსნოსშიდა სისტემების გამოყენებით. მას შემდეგ, რაც 1960-იან წლებში შემუშავდა კომბინირებული ესტროგენ-პროგნოსტინები კონტრაცეპტივების სახით, დაიწყო მათი ფართოდ გამოყენება ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში, პაციენტების მკურნალობისადმი ერთგულებისა და კმაყოფილების კარგი მაჩვენებლებით [78, 104, 108].

ენდომეტრიოზი, როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ქრონიკული დაავადებაა, რომლის პათოლოგიური გამოვლინებები ახდენენ გავლენას პაციენტების ცხოვრების ხარისხზე ფიზიკურ, მენტალურ და სოციალურ დონეზე [22, 34, 119].

ენდომეტრიოზების მართვის აღიარებულ მეთოდს წარმოადგენს მისი ქირურგიული გზით ამოკვეთა. ამჟამად ლაპაროსკოპია არის მიჩნეული დამტკიცებულ და ეფექტურ მკურნალობის მეთოდად კარგი ამტანობის, გართულებების დაბალი რისკისა და მისაღები ღირებულების გამო [2]. თუმცა ენდომეტრიოზების რეციდივების განვითარების მაღალი ალბათობა ქირურგიულ მკურნალობას არასაკმარისს ხდის დაავადების მართვაში [4]. ამდენად ენდომეტრიოზის კონსერვატიული და ქირურგიული მკურნალობის კომბინაცია მიჩნეულია ყველაზე ეფექტურ მკურნალობის ტაქტიკად რეციდივის განვითარების დაბალი ალბათობისა და ორსულობის დადგომის მაღალი მაჩვენებლის გამო პაციენტებში ენდომეტრიოზით [1], ლიტერატურული მონაცემების მიმოხილვით შრომების უმეტესობა იკვლევს ოპერაციის ტიპს, ცისტის ზომას და მედიკამენტური მკურნალობის სახეს [53].

ენდომეტრიოზების პათოგენეზი რთული და მრავალფაქტორულია, თუმცა რამდენიმე თეორია არსებობს მათი წარმოშობის ასახსნელად:

1. რეტროგრადული მენსტრუაციის თეორია: ეს ყველაზე ფართოდ მიღებული თეორიაა, რომლის მიხედვითაც ენდომეტრიუმის უჯრედები მენსტრუაციის დროს გადადის ფალოპის მილუმში და შეიძლება ჩაინერგოს საკვერცხეებში [114].
2. ცელომური მეტაპლაზიის თეორია: ამ თეორიის მიხედვით პერიტონეუმის ეპითელიუმი გარდაიქმნება ენდომეტრიუმის მსგავს ქსოვილად [103].
3. ემბრიონული ნარჩენების თეორია: ამ თეორიის მიხედვით ენდომეტრიოზი ვითარდება ემბრიონული განვითარების დროს დარჩენილი მიულერის სადინრის ნარჩენებიდან [15].

დაავადების პოლიეტიოლოგიური ბუნებიდან გამომდინარე, ზემოაღწერილი 3 ფართოდ გავრცელებული თეორიის გარდა ვარაუდობენ, რომ ენდომეტრიული ცისტების განვითარებას ხელს უწყობს ანთებითი პროცესები, ჰორმონული დისბალანსი და იმუნური სისტემის დისფუნქცია [85]. გასათვალისწინებელია ენდომეტრიოზის წარმოშობის ისეთი ფაქტორები და მექანიზმები, როგორიცაა ჰორმონული ინდუქცია, ოქსიდაციური სტრესი, აპოპტოზის დარღვევა, იატროგენული დისემინაცია, გენეტიკური და ეპიგენეტიკური ფაქტორები, ღეროვანი უჯრედების თანამონაწილეობა და სხვ. [67,94]. ესტროგენები ასრულებენ მნიშვნელოვან როლს ენდომეტრიოზების ზრდასა და განვითარებაში, რაც ხსნის ჰორმონული თერაპიის ეფექტურობას მათ მკურნალობაში [120].

ენდომეტრიული ცისტები წარმოადგენენ მნიშვნელოვან კლინიკურ პრობლემას რამდენიმე მიზეზის გამო [25]:

- ტკივილის სინდრომი: ენდომეტრიოზები ხშირად ასოცირდება მენჯის ძლიერ ტკივილთან, დისმენორეასთან და დისპარეუნიასთან, რაც მნიშვნელოვნად აუარესებს პაციენტების ცხოვრების ხარისხს [40].

- უნაყოფობა: ენდომეტრიული ცისტები შეიძლება გახდეს უნაყოფობის მიზეზი საკვერცხის ფუნქციის დარღვევით და ოვულაციის პროცესზე გავლენით [92].
- საკვერცხის რეზერვის შემცირება: ქირურგიულმა მკურნალობამ, მიუხედავად იმისა, რომ აუცილებელია, შეიძლება გამოიწვიოს საკვერცხის რეზერვის შემცირება, რაც განსაკუთრებით პრობლემურია ქალებისთვის, რომელთაც დასრულებული არ აქვთ რეპროდუქციული გეგმები [82].
- მალიგნიზაციის რისკი: მიუხედავად იმისა, რომ იშვიათია, ენდომეტრიომები ასოცირებულია საკვერცხის კიბოს განვითარების მომატებულ რისკთან [100].

აღნიშნული კლინიკური მნიშვნელობის გათვალისწინებით, ენდომეტრიული ცისტების ეფექტური მართვა, მათ შორის რეციდივების პრევენცია, წარმოადგენს მნიშვნელოვან გამოწვევას თანამედროვე გინეკოლოგიაში.

ენდომეტრიომების მართვის თანამედროვე მიდგომები

ოვარიული ენდომეტრიომის თანამედროვე მენეჯმენტი დამოკიდებულია ცისტის ზომაზე და გულისხმობს, რომ ქირურგიული ჩარევა არ უნდა განხორციელდეს 3 სმ-ზე ნაკლები ზომის ცისტის შემთხვევებში [12]. შრომებში, სადაც იკვლევდნენ საკვერცხეების ენდომეტრიომებს *in situ* დაადგინეს, რომ საკვერცხის ძირითად დაზიანებას იწვევდა გლუვი კუნთოვანი უჯრედების პროგრესული მეტაპლაზია და ქერქოვანი შრის ფიბროზი. არ არის დადგენილი კორელაცია ენდომეტრიულ ცისტასა და საკვერცხის დაზიანების ხარისხს შორის, ანუ ეს არის საკვერცხის ენდომეტრიომის უბრალო არსებობა, რომელიც დამაზიანებელ გავლენას ახდენს კორტიკალური შრის ფოლიკულურ რეზერვზე [12]. შესაბამისად ახალგაზრდა ქალებში ენდომეტრიომით ცისტექტომიამ შესაძლოა ნაწილობრივ დააზიანოს ფოლიკულური რეზერვი ინტრაოპერაციულად საკვერცხის პარენქიმის ამოკვეთასთან ერთად, რაც ენდომეტრიომის დიამეტრით არის განპირობებული [12].

მიუხედავად ზემოაღნიშნულისა, ენდომეტრიული ცისტების ქირურგიული მკურნალობა რჩება "ოქროს სტანდარტად", განსაკუთრებით დიდი ზომის (>3 სმ) ცისტების შემთხვევაში [21].

ყველაზე ხშირად გამოყენებული ქირურგიული მეთოდებია [20]:

- ლაპაროსკოპიული ცისტექტომია: ეს პროცედურა მოიცავს ცისტის კედლის მთლიანად ამოკვეთას საკვერცხის ჯანსაღი ქსოვილის შენარჩუნებით [101].
- ლაპაროსკოპიული აბლაცია/ვაპორიზაცია: ამ მეთოდის გამოყენებისას ცისტის კედლის დარღვევა ხდება ლაზერით ან ელექტროკოაგულაციით [84].
- სკლეროთერაპია: ეს ნაკლებად ინვაზიური მეთოდი მოიცავს ცისტის შიგთავსის ასპირაციას და სკლერ ოზული აგენტის ინექციას [84].

მიუხედავად იმისა, რომ ყველა ეს მეთოდი ეფექტურია ცისტის მოსაცილებლად, თითოეულ მათგანს აქვს თავისი უპირატესობები და რისკები. მაგალითად, ცისტექტომია ასოცირებულია რეციდივის უფრო დაბალ მაჩვენებელთან, მაგრამ აღნიშნულმა ჩარევამ შეიძლება გამოიწვიოს საკვერცხის რეზერვის უფრო მეტი შემცირება [18].

ასევე მიუხედავად წარმატებული ქირურგიული ჩარევისა, ენდომეტრიული ცისტების რეციდივის რისკი რჩება მნიშვნელოვან პრობლემად. სხვადასხვა კვლევების მონაცემებით ცისტის რეციდივის მაჩვენებელი მერყეობს 10-დან 50%-მდე პირველი 5 წლის განმავლობაში ოპერაციის შემდეგ [6, 35, 38, 65, 93, 104]. რეციდივის რისკზე გავლენას ახდენს რამდენიმე ფაქტორი [57]:

- ასაკი: უფრო ახალგაზრდა ასაკში რეციდივის რისკი უფრო მაღალია.
- ცისტის ზომა: დიდი ზომის ცისტები ასოცირებულია რეციდივის უფრო მაღალ რისკთან.
- ბილატერალური ცისტები: ორმხრივი ენდომეტრიომები ზრდის რეციდივის ალბათობას.

- rAFS (revised American Fertility Society) სტადია: ენდომეტრიომის დიდი ზომა (>3 სმ) ასოცირებულია რეციდივის უფრო მაღალ რისკთან ოპერაციის შემდეგ.
- CA-125 დონე: პრეოპერაციული CA-125-ის მაღალი დონე შეიძლება იყოს რეციდივის პრედიქტორი.
- ქირურგიული ტექნიკა: ცისტექტომია ასოცირებულია რეციდივის უფრო დაბალ მაჩვენებელთან აბლაციასთან შედარებით.

რეციდივის მაღალი რისკის გამო, მნიშვნელოვანი გახდა პოსტოპერაციული მედიკამენტური მკურნალობის ეფექტური სტრატეგიის შემუშავება ენდომეტრიული ცისტების მართვისას [99].

ბევრ კვლევაშია გაანალიზებული ენდომეტრიომების რეციდივის სიხშირე ლაპაროსკოპიული ოპერაციის შემდეგ, რომელიც 2 წლიანი მეთვალყურეობის მანძილზე ვითარდება შემთხვევით 11-30%-ში [16,20, 53, 55, 86]. Busacca et al დაადგინეს ენდომეტრიომას რეციდივი შემთხვევათა 24,6%-ში 4 წლის შემდეგ ქირურგიული ჩარევიდან [16]. 2014 წელს Lara V et al. მიერ ჩატარებული რეტროსპექტული კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ენდომეტრიომების განვითარების რისკ-ფაქტორების, ენდომეტრიომების რეციდივების და ტკივილის გამოვლენა იმ მიზნით, რომ მომხდარიყო ოპტიმალური ქირურგიული და მედიკამენტური მკურნალობის განსაზღვრა ინდივიდუალური (მიდგომის) თერაპიის კონცეფციის გათვალისწინებით [55]. შემთხვევათა 23,9%-ში აღინიშნა ენდომეტრიული ცისტის რეციდივი, აქედან 68,1%-ს დასჭრდა რეოპერაცია და აქედან 28,1%-ს - 2 რეოპერაცია და 18,8%-ს - 3 რეოპერაცია ახალი ენდომეტრიული ცისტის გამო [55]. მათი კვლევის მონაცემებით პაციენტებში, რომელთაც ჩაუტარდათ პოსტოპერაციული მედიკამენტოზური თერაპია გონადოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონის აგონისტებით, კოკ-ით, მედროქსიპროგესტერონ-აცეტატით ან დანაზოლით ენდომეტრიული ცისტის რეციდივი განვითარდა სარწმუნოდ მაღალი სიხშირით იმ ქალებთან შედარებით, რომლებიც არ იღებდნენ ოპერაციის შემდგომ ჰორმონოთერაპიას. რეციდივის განვითარების სიხშირე ორივე ჯგუფში გაიზარდა დროსთან ერთად

ქირურგიული ჩარევიდან [55]. მსგავსი შედეგები მიიღო Cheong et al, Sesti et al -მა [20,86].

2009 წელს [Francesco Sesti](#)-მ თანაავტორებთან ერთად ჩაატარეს კვლევა, სადაც შეადარეს ენდომეტრიული ცისტის პოსტოპერაციული რეციდივის განვითარების სიხშირე ქალებში, რომელთაც პოსტოპერაციულად უტარდებოდათ მკურნალობა გონადოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონის აგონისტებით, დაბალდოზიებული მონოფაზური ორალური კონტრაცეპტივებით, საკვები დანამატებით და პლაცებო. 6-თვიანი ჰორმონული სუპრესიის თუ საკვები დანამატებით თერაპიისა და პლაცებოს შორის 18-თვიანი მეტვალყურების შემდეგ ენდომეტრიომის რეციდივის განვითარების თვალსაზრისით სარწმუნო სხვაობა ვერ ინახა [86].

Yap et al -ის კვლევაში ენდომეტრიული ცისტის რეციდივის განვითარებაში აღნიშნებოდა სტიტიტიკურად სარწმუნო ეფექტურობა ჰორმონული თერაპიის შემთხვევებში, თუმცა ტკივილის და ორსულობის სიხშირის მაჩვენებლებში ვერ ნახეს უპირატესობა ჰორმონული მკურნალობისას მხოლოდ ქირურგიულ მკურნალობასთან შედარებისას [9].

ენდომეტრიული ცისტის რეციდივის განვითარების ალბათობა იზრდება ცისტის პრეოპერაციული რუპტურის შემთხვევებში. Lara V et al. და Kikuchi et al and Koga et al მონაცემებით, ეს ხდება სავარაუდოდ დაზიანების უბანში ენდომეტრიული უჯრედების პერიტონეუმის ზედაპირთან შეხების გამო [48, 53, 55].

ენდომეტრიომა ჩვეულებრივ გვხვდება რეპროდუქციული ასაკის ქალებში, რომელთაც შესაძლოა უნდოდეთ შეინარჩუნონ ოვარიული ფუნქცია. ქირურგიული მკურნალობა ასოცირებულია რეციდივების განვითარების მაღალ სიხშირესთან და მისი გამოყენება ქალებში, რომლებთანაც იყენებენ დამხმარე რეპროდუქციულ ტექნოლოგიებს დაორსულების მიზნით, ახლახანს გამოწვევის წინაშე აღმოჩნდა [28]. ლიტერატურული მიმოხილვის შედეგად Gelbaya და თანაავტორებმა გამოთქვეს მოსაზრება, რომ მედიკამენტური მკურნალობა შესაძლოა არ აღმოჩნდეს ეფექტური სიმპტომების კონტროლის თუ ფერტილობის პოტენციალის გაუმჯობესების

თვალსაზრისით. საკვერცხის ენდომეტრიუმის ლაპაროსკოპიული ამოკვეთა IVF-მდე არ იძლევა რაიმე დამატებით სარგებელს მოლოდინთან შედარებით [28].

ენდომეტრიომაზე პოსტოპერაციული მკურნალობის გავლენა რჩება გაურკვეველი. ლიტერატურული მონაცემების შეუსაბამობა კი შესაძლოა გამოწვეული იყოს პაციენტთა პოსტოპერაციული მეთვალყურეობის სხვადასხვა ხანგრძლივობით და რეციდივის დეფინიციის დაუზუსტებელი კრიტერიუმებით.

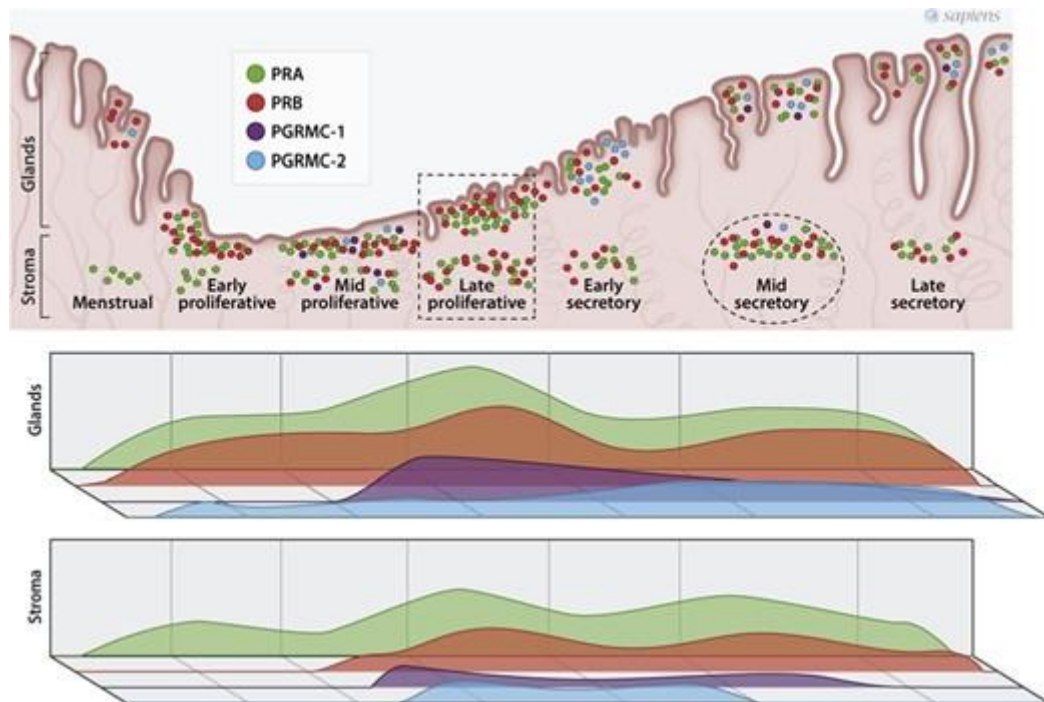
გასათვალისწინებელია, რომ ენდომერიოზი წარმოადგენს პროგესტერონრეზისტენტულ მდგომარეობას. ლიტერატურული მონაცემებით ეუტოპიური ენდომეტრიუმი შეიძლება იყოს არასრულფასოვანი ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში, რაც მოიცავს ანომალიებს ენდომეტრიუმის სტრუქტურაში, პროლიფერაციასა და გენების ექსპრესიაში [58]. არასრულფასოვანი ენდომეტრიუმი თავის მხრივ შესაძლოა იყოს ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული უნაყოფობის მნიშვნელოვანი მიზეზი. ენდომეტრიოზის დროს, რომელიც განიხილება პროგესტერონის მიმართ რეზისტენტულ მდგომარეობად, ენდომეტრიუმში დარღვეულია პროგესტერონის სასიგნალო მოლეკულური მექანიზმები, რაც, შესაბამისად უარყოფითად აისახება ქალის ფერტილობაზე [12,117] .

ენდომეტრიოიდული ქსოვილის რეზისტენტობა პროგესტერონის მიმართ შეიძლება აიხსნას პროგესტერონის და ესტროგენის რეცეპტორების იზოფორმების თანაფარდობის დარღვევით [121]. ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტების ეუტოპიურ ენდომეტრიუმში ასევე მომატებულია PTPRR-ისა (protein tyrosine phosphatase receptor type R) და AKAP13-ის (A-kinase anchor protein 13) რაოდენობა, რომლებიც მონაწილეობენ ენდომეტრიოზის პათოგენეზში. დღესდღეობით არსებული ლიტერატურული მონაცემების თანახმად, პერსპექტიულად შეიძლება განიხილოს სელექტიური პროგესტაგენის - დიენოგესტის გამოყენება როგორც ენდომეტრიოზების, ასევე ზოგადად, ენდომეტრიოზის ხანგრძლივ მართვაში. დიენოგესტის გამოყენებამ შესაძლოა მნიშვნელოვნად შეამციროს ტკივილის ინტენსივობა და დადებითი გავლენა მოახდინოს, როგორც სპონტანური ორსულობის მაჩვენებლის გაუმჯობესებაზე, ასევე ინ ვიტრო განაყოფიერების შედეგებზე [18].

აღსანიშნავია, რომ ბუნებრივი პროგესტერონისა და სინთეზური პროგესტინების პროგესტაციური ეფექტები განპირობებულია სამი კატეგორიის სპეციფიური რეცეპტორებით: კლასიკური პროგესტერონის ბირთვული რეცეპტორები (PR), რომლებიც მოიცავს A და B ქვეტიპებს და მიტოქონდრიული იზოფორმი (PR-M) [42]; PGR გენი [75] და უჯრედის მემბრანის რეცეპტორები, რომლებიც შეიცავს პროგესტერონის რეცეპტორების მემბრანის კომპონენტებს (PGRMC) და მემბრანულ რეცეპტორებს (mRPs), რომლებიც მიეკუთვნებიან პროგესტინისა და adipoQ (PAQR) ცილების ოჯახს [29, 54]. გარდა ამისა, პროგესტერონს და პროგესტინებს შეიძლება ჰქონდეთ ჯვარედინი ეფექტი გლუკოკორტიკოიდულ, მინერალოკორტიკოიდულ და ანდროგენულ რეცეპტორებზე [95].

ადამიანის ენდომეტრიუმში არსებობს ორივე PR იზოფორმა მენსტრუალური ციკლის ყველა ფაზაში, მაგრამ რეცეპტორების მთლიანი რაოდენობა და თანაფარდობა PRA-სა და PRB-ს შორის იცვლება საკვერცხის მოცირკულირე სტეროიდების ვარიაციების საპასუხოდ, PRA-ს საერთო უპირატესობით PRB-ზე [7, 64]. რეცეპტორები უფრო უხვადაა ჯირკვლოვან ეპითელიუმში, ვიდრე ენდომეტრიუმის სტრომაში და PRA და PRB-ი მაქსიმალურად გამოხატულია ციკლის შუა პერიოდში, რასაც მოჰყვება თანდათანობითი შემცირება, რომელიც აღწევს ყველაზე დაბალ მაჩვენებლს გვიან სეკრეტორულ ფაზაში (სურ. 1). სეკრეტორულ ფაზაში სტრომული PR ლოკალიზდება დეციდუალურ უჯრედებში, სადაც უნდა მოხდეს ემბრიონის იმპლანტაცია [64]. გარდა ამისა, სტრომული PR აქტივაცია იწვევს პარაკრინულ მექანიზმებს, რომლებიც ზღუდავენ ეპითელიუმის პროლიფერაციას [49, 112]. PGR ტრანსკრიპტის შერწყმის ვარიანტები ნაპოვნია ადამიანის ენდომეტრიუმში [115] და სავარაუდო შეკვეცილი იზოფორმი (PRC) იქნა აღმოჩენილი გესტაციურ დეციდუაში [32], მაგრამ მათი ფუნქციური მნიშვნელობა ჯერ კიდევ ახსნილი არ არის [78].

სურ. 1. პროგესტერონის ბირთვული რეცეპტორების A (PRA) და B (PRB) და მემბრანული რეცეპტორების PGRMC-1 და PGRMC-2 სქემატური წარმოდგენა მენსტრუალური ციკლის დროს ადამიანის ენდომეტრიუმში.



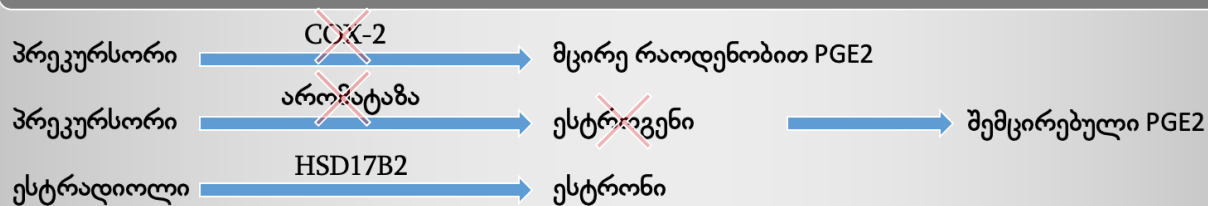
ენდომეტრიუმების დროს დაზიანების შიგნით PRB დონე დაბალია [7, 8, 26, 112]. PRB დეფიციტი ბევრად უფრო მკვეთრად გამოხატული დაზიანებებში, ვიდრე ენდომეტრიოზის მქონე ქალების ეუტოპიურ ენდომეტრიუმში [4, 7, 112]. PRA-ს უპირატესობა PRB-ზე ენდომეტრიოზის დროს აიხსნება PGR-ის ჰიპერმეთილაციით პრომოტორულ რეგიონში, რომელიც იწყებს გენის სრულ ტრანსკრიფციას და წარმოქმნის PRB-ს, ხოლო ქვედა დინების პრომოტორული რეგიონი, რომელიც დაკავშირებულია PRA ტრანსკრიფციასთან, რჩება არამეთილირებული [79, 112]. მექანიზმი, რომელიც პასუხისმგებელია PRB პრომოტორის მეთილაციაზე ენდომეტრიოზის დროს, სავარაუდოდ არის ქრონიკული ანთებითი გარემო პროანთებითი ციტოკინების გაზრდილი გამოთავისუფლებით [112]. სხვა ეპიგენეტიკური მექანიზმების დროს, როგორცაა არასწორად გამოხატული მიკრო-რნმ-ები, შესაძლებელია შეზღუდული იყოს PGR ტრანსკრიფცია ენდომეტრიოზის დროს [63, 78].

შეჯამების სახით შეიძლება ითქვას, რომ ენდომეტრიოზს ახასიათებს PR ზოგადად და PRB-ის დაქვეითებული რეგულაცია, ადგილობრივი ანთებითი შუამავლების მიერ PGR ტრანსკრიპციის ეპიგენეტიკური ინჰიბიციით (პრომოუტერ ჰიპერმეთილაცია). ენდომეტრიოზულ დაზიანებებში ასევე არ აღინიშნება PR განაწილების მენსტრუალური ციკლის ცვალებადობა, რომელიც ახასიათებს ნორმალურ ენდომეტრიუმს. უნდა აღინიშნოს, რომ PRB-ის დაქვეითება არის მნიშვნელოვანი, მაგრამ არა ერთადერთი მექანიზმი, რომელიც ხსნის ზოგიერთი ენდომეტრიოზული დაზიანების რეფრაქტორულობას პროგესტინოთერაპიის მიმართ [78].

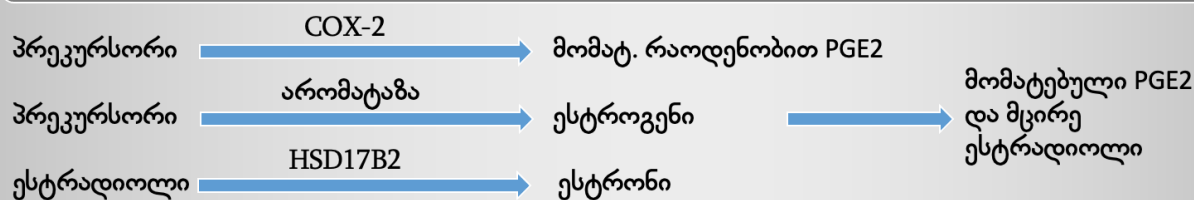
მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ ენდომეტრიოზის დროს მომატებულია ესტროგენის ადგილობრივი სინთეზი, ციკლოოქსიგენაზა-2-ის (COX-2) აქტივობა, არომატაზას ექსპრესია და დარღვეულია 17β-ჰიდროქსისტეროიდ დეჰიდროგენაზა 2-ის აქტივობა (HSD17B2) [130]. ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტების ეუტოპიური ენდომეტრიუმისგან და ექტოპიური ენდომეტრიოიდული ჰეტეროტოპიებისგან განსხვავებით, ნორმალურ ენდომეტრიუმის ქსოვილში ფერმენტ ციკლოოქსიგენაზა-2-ის (COX-2) და, შესაბამისად, პროსტაგლანდინ E2-ის (PGE2) სინთეზი არის შემცირებული. ამ დროს არ ხდება ესტროგენის წარმოქმნა არომატაზას არარსებობის გამო (სურ. 2). ასევე, სეკრეტორულ ფაზაში ფერმენტი 17β-ჰიდროქსისტეროიდ დეჰიდროგენაზა 2 აკატალიზებს ესტრადიოლის გარდაქმნას ბიოლოგიურად ნაკლებად აქტიურ ესტროგენად - ესტრონად. რაც შეეხება ენდომეტრიოზის მქონე ქალების ეუტოპიურ ენდომეტრიუმს, აქ შედარებით მომატებულია ციკლოოქსიგენაზა-2-ის აქტივობა. ექტოპიურ ენდომეტრიოიდულ ქსოვილში მიმდინარეობს COX-2-ის წარმოქმნა, რაც, შესაბამისად, განაპირობებს პროსტაგლანდინ E2-ის რაოდენობის მატებას და იწვევს დისმენორეას და ქრონიკულ ტკივილს მენჯის არეში. ამ დროს, ასევე მომატებულია არომატაზას დონე და

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

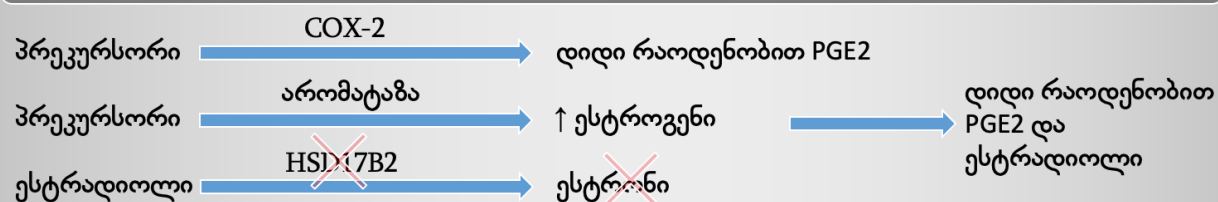
ენდომეტრიუმი ენდომეტრიოზის არმქონე პაციენტებში



ეუტოპიური ენდომეტრიუმი ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში

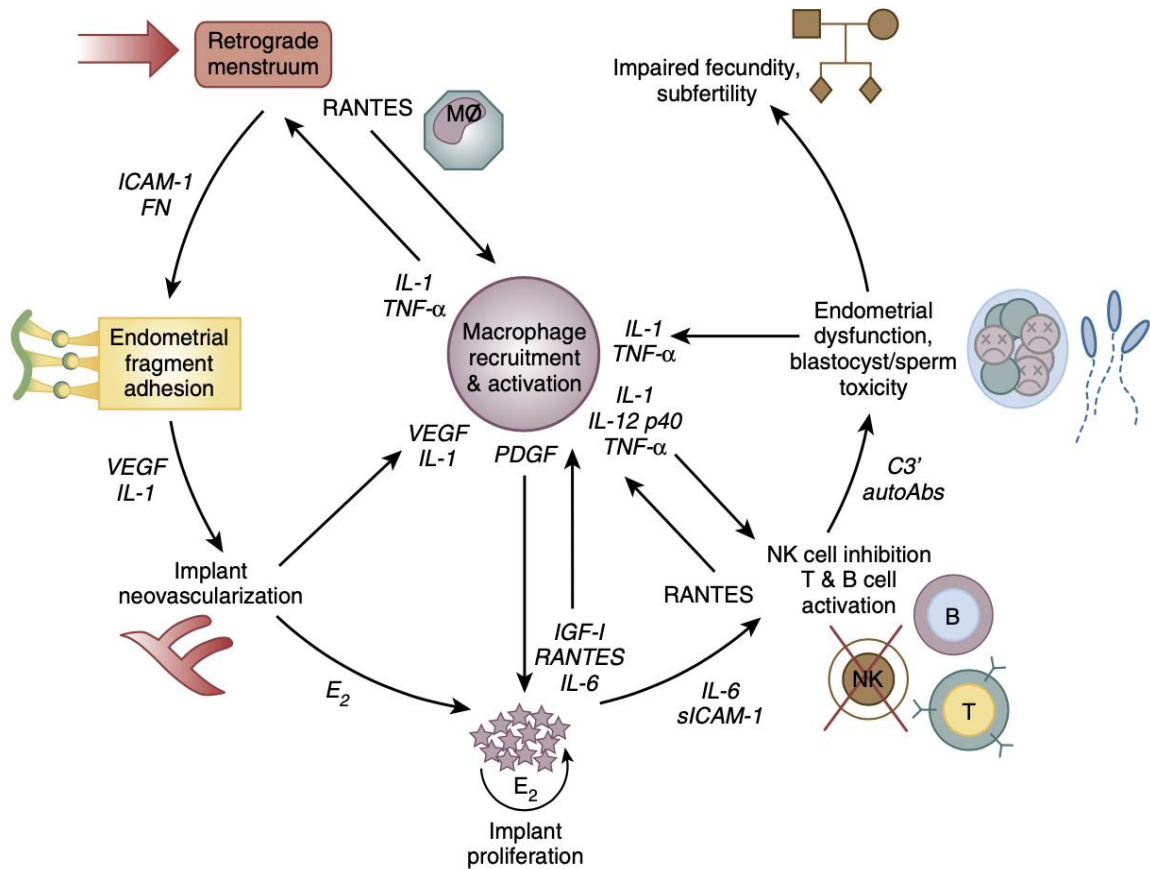


ექტოპიური ენდომეტრიოიდული ქსოვილი



შემცირებულია HSD17B2-ის აქტივობა, რაც იწვევს ენდომეტრიოიდულ ქსოვილში ესტრადიოლის მატებას. ესტრადიოლი, თავის მხრივ, როგორც ესტროგენის ბიოლოგიურად აქტიური ფორმა, აძლიერებს ენდომეტრიოზის განვითარებაში მონაწილე პათოლოგიურ პროცესებს [123]. კვლევების თანახმად, ენდომეტრიოზის დროს, ასევე მომატებულია B და T ლიმფოციტების რაოდენობა და იმუნოგლობულინების საწინააღმდეგო აუტოანტისხეულები სისხლის პლაზმაში (IgG, IgA და IgM). ენდომეტრიოზის ეტიოპათოგენეზში მონაწილე სხვადასხვა ფაქტორების, ქემოკინების, ციტოკინების, ზრდის ფაქტორებისა და უჯრედების ურთიერთკავშირი და მიმართებები სქემატურად წამოდგენილია მე-3 სურათზე.

სურ 3. სხვადასხვა ფაქტორების მონაწილეობა ენდომეტრიოზის პათოგენეზში (Gershenson et al., 2022) (124)



60 წელზე მეტი ხნის განმავლობაში ენდომეტრიოზის მკურნალობისათვის დიდი წარმატებით, გამოიყენება პროგესტინები, მაგრამ მაინც ზოგიერთ შემთხვევაში აღნიშნული თერაპია უშედეგოა. როგორც ჩანს, პროგესტინების ზემოქმედება სამიზნე უჯრედებზე დამოკიდებულია PR-ის ექსპრესიით, მაგრამ PR-ის ექსპრესია, როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ხშირად არის დარღვეული ენდომეტრიოზულ უბნებში, და, შესაბამისად, პროგესტინების ზემოქმედება სამიზნე უჯრედებზე ირღვევა და პროგესტინების დოზის გაზრდა ზეგავლენას ვერ ახდენს. კომბინირებული ჰორმონალური კონტრაცეპტივების დანიშვნის შემთხვევაში გარდა ზემოაღნიშნულისა ემატება ესტროგენური კომპონენტის შესაძლო უარყოფითი გავლენა ენდომეტრიოზულ უბნებზე [78]. ამდენად თერაპიული წარმატებისა და

წარუმატებლობის მექანიზმების გაგება აუცილებელია კლინიკური გადაწყვეტილებების მიღებისას [78].

ჩვენს კვლევაში განვიხილავთ სამი ძირითადი მედიკამენტის - დიენოგესტის, კომბინირებული ორალური კონტრაცეპტივების (COC) და დიდროგესტერონის - გამოყენებას ენდომეტრიული ცისტების პოსტოპერაციულ მართვაში. ჩვენ შევაფასებთ მათ ეფექტურობას რეციდივების განვითარების, დაორსულების სიხშირესა და ტკივილის ინტენსივობაზე.

დიენოგესტი არის მეოთხე თაობის პროგესტინი, რომელიც შემუშავებულია სპეციფიკურად ენდომეტრიოზის სამკურნალოდ [81]. მისი უნიკალური ფარმაკოლოგიური პროფილი მოიცავს მაღალი პროგესტერონულ აქტივობას ენდომეტრიუმზე, ანტი-ანდროგენულ მოქმედებას და ზომიერ ანტიგონადოტროპულ ეფექტს [3, 39, 117]. დიენოგესტი მოქმედებს რამდენიმე მექანიზმით ენდომეტრიოზის წინააღმდეგ, კერძოდ იწვევს ენდომეტრიული კერების ატროფიას, ამცირებს ანთებით პროცესებს, ახდენს ანგიოგენეზის ინჰიბირებას და ზრდის აპოპტოზს ენდომეტრიულ უჯრედებში [13,70,105].

მრავალი კვლევა ადასტურებს დიენოგესტის ეფექტურობას ენდომეტრიული ცისტების რეციდივის პრევენციაში [56, 70, 72, 99]. Takaesu et al. 2016 წელს ჩაატარეს პროსპექტული კვლევა, სადაც 568 პაციენტს უტარდებოდათ მკურნალობა დიენოგესტით ლაპაროსკოპიული ოპერაციის შემდეგ. 5 წლის შემდეგ რეციდივის მაჩვენებელი იყო მხოლოდ 4%, რაც სარწმუნოდ დაბალია მკურნალობის გარეშე ჯგუფთან შედარებით (69%) [99]. Park et al. 2019 წელს ჩატარებულ მეტა-ანალიზში შეადარეს დიენოგესტი და GnRH აგონისტები და აღმოაჩინეს, რომ დიენოგესტი არანაკლებ ეფექტურია რეციდივის პრევენციაში, ამასთან უკეთესი ამტანობის პროფილით [72]. Ouchi et al. (2019) კვლევამ აჩვენა, რომ დიენოგესტის გამოყენება ასოცირებული იყო რეციდივის მნიშვნელოვნად დაბალ მაჩვენებელთან 3 წლის განმავლობაში (10.9%) მკურნალობის გარეშე ჯგუფთან შედარებით (38.9%) [70].

დიენოგესტი ზოგადად კარგად აიტანება, თუმცა აქვს გარკვეული გვერდითი მოვლენები, კერძოდ არარეგულარული სისხლდენა- ყველაზე ხშირი გვერდითი

მოვლენა, რომელიც დროთა განმავლობაში მცირდება, სხეულის მასის მცირედი მატება, გულისრევა და თავის ტკივილი, ლიბიდოს დაქვეითება [65, 83, 103, 108].

მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ დიენოგესტს აქვს მინიმალური გავლენა ძვლის მინერალურ სიმკვრივეზე, რაც მას უპირატესობას ანიჭებს GnRH აგონისტებთან შედარებით გრძელვადიანი გამოყენების თვალსაზრისით [103].

როგორც ცნობილია, კომბინირებული ორალური კონტრაცეპტივები შეიცავს ესტროგენისა და პროგესტინის კომბინაციას. ენდომეტრიოზის მკურნალობაში მათი მოქმედების მექანიზმი მოიცავს ოვულაციის სუპრესიას, ენდომეტრიუმის ატროფიას, პროსტაგლანდინების პროდუქციის შემცირებას და მენსტრუალური სისხლიანი გამონადენის შემცირებას [106].

მრავალი კვლევა ჩატარდა ასევე COC-ების ეფექტურობის დასადგენად ენდომეტრიული ცისტების რეციდივის პრევენციაში. Seracchioli et al. (2010) ჩატარეს პროსპექტული რანდომიზებული კვლევა, სადაც შეადარეს ციკლური და უწყვეტი COC რეჟიმები. მათ აღმოაჩინეს, რომ უწყვეტი რეჟიმი უფრო ეფექტური იყო რეციდივის პრევენციაში (8.2% vs 14.7%) 2 წლის შემდეგ [85]. Vercellini et al. (2008) მეტა-ანალიზში შეაფასეს COC-ების ეფექტურობა ენდომეტრიოზთან ასოცირებული ტკივილის მკურნალობაში და დაასკვნეს, რომ COC-ები მნიშვნელოვნად ამცირებს ტკივილს და აუმჯობესებს ცხოვრების ხარისხს [107]. Cucinella et al. (2013) კვლევაში შეადარეს COC-ები და დიენოგესტი. მათ აღმოაჩინეს, რომ ორივე მკურნალობა ეფექტური იყო რეციდივის პრევენციაში, თუმცა დიენოგესტმა აჩვენა უკეთესი შედეგები (რეციდივის მაჩვენებელი 9.8% vs 13.7% 2 წლის შემდეგ) [23].

COC-ები ზოგადად კარგად აიტანება, თუმცა მათ აქვთ გარკვეული გვერდითი მოვლენები და რისკები, კერძოდ გულისრევა და თავის ტკივილი, სხეულის მასის მცირედი მატება, განწყობის ცვლილებები, ვენური თრომბოემბოლიის მომატებული რისკი, განსაკუთრებით მაღალი რისკის პაციენტებში [83, 106].

მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ COC-ების გამოყენება უკუნაჩვენებია გარკვეულ პაციენტებში, მაგალითად, მწველებში 35 წლის ზემოთ ან მაღალი არტერიული წნევის მქონე პაციენტებში [83, 106].

დიდროგესტერონი არის სინთეზური პროგესტერონი, რომელიც სტრუქტურულად მსგავსია ენდოგენური პროგესტერონის [83]. მისი მოქმედების მექანიზმი მოიცავს ენდომეტრიუმის სტაბილიზაციას, ანთებითი პროცესების შემცირებას და იმუნომოდულატორულ ეფექტს [83].

დიდროგესტერონის ეფექტურობა ენდომეტრიული ცისტების რეციდივის პრევენციაში ნაკლებად არის შესწავლილი დიენოგესტთან და COC-ებთან შედარებით, თუმცა არსებობს რამდენიმე მნიშვნელოვანი კვლევა. Overton et al. (1994) კვლევაში შეაფასეს დიდროგესტერონის ეფექტურობა ენდომეტრიოზთან ასოცირებული ტკივილის მკურნალობაში. მათ აღმოაჩინეს, რომ დიდროგესტერონი მნიშვნელოვნად ამცირებდა ტკივილს 6 თვიანი მკურნალობის შემდეგ [71]. Trivedi et al. (2007) ჩაატარეს რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევა, სადაც შეადარეს დიდროგესტერონი და პლაცებო ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში. მათ აღმოაჩინეს, რომ დიდროგესტერონი მნიშვნელოვნად ამცირებდა სიმპტომებს და აუმჯობესებდა ცხოვრების ხარისხს [100]. Tsai et al. (2017) კვლევაში შეადარეს დიდროგესტერონი და დიენოგესტი. მათ დაასკვნეს, რომ ორივე მკურნალობა ეფექტური იყო ენდომეტრიოზთან ასოცირებული ტკივილის შემცირებაში, თუმცა დიენოგესტი აჩვენებდა უკეთეს შედეგებს [101].

დიდროგესტერონი ზოგადად კარგად აიტანება და აქვს ნაკლები გვერდითი მოვლენები დიენოგესტთან და COC-ებთან შედარებით. მისი მიღების ფონზე შეიძლება გამოვლინდეს მსუბუქად გამოხატული გულისრევა, თავის ტკივილი, მენსტრუალური ციკლის დარღვევები [83]. მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ დიდროგესტერონს არ აქვს ანდროგენული, ესტროგენული ან გლუკოკორტიკოიდული ეფექტები, რაც ამცირებს გვერდითი მოვლენების რისკს [98].

ლიტერატურული მასალის მიმოხილვისას შევადარეთ სამივე მედიკამენტი სხვადასხვა ასპექტში, რათა უკეთ შეგვაფასებინა მათი შედარებითი ეფექტურობა და უსაფრთხოება ენდომეტრიული ცისტების პოსტოპერაციულ მართვაში.

აღსანიშნავია, რომ ლიტერატურაში არსებულ კვლევებში დიენოგესტი ყველაზე ეფექტურია ენდომეტრიული ცისტის რეციდივის პრევენციაში. მაგალითად, Takaesu

et al. (2016) კვლევაში რეციდივის მაჩვენებელი იყო მხოლოდ 4% ოპერაციიდან 5 წლის შემდეგ [99].

COC-ები ასევე ეფექტურია, თუმცა ნაკლებად ვიდრე დიენოგესტი. Seracchioli et al. (2010) კვლევაში რეციდივის მაჩვენებელი იყო 8.2% მათი უწყვეტი რეჟიმით გამოყენებისას 2 წლის შემდეგ ოპერაციიდან [85].

ენდომეტრიომების არსებობას და, ზოგადად ენდომეტრიოზს, მრავალი ქალის ცხოვრების ხარისხზე მნიშვნელოვანი გავლენა აქვს, განსაკუთრებით ტკივილის სინდრომის თვალსაზრისით. ტკივილის მართვის სხვადასხვა მეთოდები, მათ შორის დიენოგესტი, კომბინირებული ორალური კონტრაცეპტივები (კოკ) და დიდროგესტერონი, აქტიურად გამოიყენება ტკივილის სინდრომის სამკურნალოდ ენდომეტრიოზის დროს.

კვლევები აჩვენებს, რომ დიენოგესტი მკვეთრად ამცირებს ტკივილის ინტენსივობას და აუმჯობესებს ქალების ცხოვრების ხარისხს [24, 44, 59, 96].

კოკ-ი, რომელიც შეიცავს როგორც ესტროგენს, ასევე პროგესტერონს, ფართოდ გამოიყენება ენდომეტრიომების მკურნალობაში. მისი მთავარი უპირატესობა არის მენსტრუალური ციკლის რეგულირება და ტკივილის ინტენსივობის შემცირება. თუმცა, ზოგიერთი კვლევის მონაცემებით აღნიშნული ეფექტურობა შეიძლება იყოს დროებითი და არ იყოს საკმარისი ტკივილის კონტროლისათვის [58, 76].

ზოგიერთი მკვლევარის აზრით დიენოგესტი და დიდროგესტერონი შედარებით უფრო ეფექტურია ქრონიკული ტკივილის მართვისას, ვიდრე კოკი [44, 118]. ამდენად აუცილებელია ინდივიდუალური მიდგომების გამოყენება და პაციენტების საჭიროებებზე დაფუძნებული გადაწყვეტილებების მიღება.

ვინაიდან დიენოგესტი ენდომეტრიომების მკურნალობის მიზნით გამოიყენება ხანგრძლივად, მისი გავლენა ლიპიდურ პროფილზე მნიშვნელოვანი საკითხია, რადგან ჰორმონულმა თერაპიამ შეიძლება გავლენა მოახდინოს კარდიოვასკულურ რისკებზე.

კვლევები აჩვენებს, რომ დიენოგესტის გამოყენებამ შეიძლება გამოიწვიოს ლიპიდური პროფილის ცვლილებები, როგორცაა ცხიმოვანი მჟავების

კონცენტრაციის ცვლილება და LDL-ის (ნაკლებად წარმოქმნილი ლიპიდების) დონეების ზრდა. Makarov et al (2018) კვლევა აჩვენებს, რომ დიენოგესტმა შეიძლება გავლენა მოახდინოს ცხიმოვანი მჟავების გარდაქმნაზე ორგანიზმში, რაც, თავის მხრივ, გავლენას ახდენს ლიპიდურ პროფილზე [60]. Vang et al (2015) კვლევა აჩვენებს, რომ დიენოგესტის გამოყენებისას შეიძლება მოხდეს HDL-ის დონეების შემცირება, რაც დაკავშირებულია გულის დაავადებების რისკის ზრდასთან [102].

დიენოგესტის მიერ გამოწვეულმა ჰორმონალურმა ცვლილებებმა შეიძლება გავლენა მოახდინოს ღვიძლის ფუნქციაზე და ლიპიდების სინთეზზე. Beregovski et al. (2019) მოსაზრებით დიენოგესტის მიერ გამოწვეული ჰორმონალური ცვლილებები შესაძლოა დაკავშირებული იყოს ლიპიდების მეტაბოლიზმის ცვლილებასთან [11].

ლიტერატურაში არსებული მონაცემებით დიენოგესტს აქვს ნეიტრალური ან მცირედ დადებითი ეფექტი ლიპიდურ პროფილზე. Strowitzki et al. (2010) ჩაატარეს 52-კვირიანი კვლევა, რომლის მონაცემებითაც დიენოგესტმა არ გამოიწვია მნიშვნელოვანი ცვლილებები საერთო ქოლესტერინის, LDL-ქოლესტერინის, HDL-ქოლესტერინის ან ტრიგლიცერიდების დონეში [98]. თუმცა ზოგიერთი კვლევა მიუთითებს პოტენციურ რისკებზე, კერძოდ, Ott et al. (2008) აღმოაჩინეს მცირე, მაგრამ სტატისტიკურად სარწმუნო ზრდა ტრიგლიცერიდების დონეში დიენოგესტის გამოყენებისას [69]. Klipping et al. (2012) შეისწავლეს დიენოგესტის და ეტინილ ესტრადიოლის კომბინაციის ეფექტი და აღმოაჩინეს მცირე, მაგრამ სტატისტიკურად სარწმუნო HDL-ქოლესტერინის მომატება და LDL-ქოლესტერინის დაქვეითება [51]. Grandi et al.-ს მიერ (2016) ჩატარებული მეტა-ანალიზის მონაცემებით კი დიენოგესტ-შემცველი კონტრაცეპტივები არ იწვევენ უარყოფით ცვლილებებს ლიპიდურ პროფილში [36].

ზოგიერთ კვლევაში აღინიშნება, რომ დიენოგესტი არ ახდენს დიდ გავლენას საერთო ლიპიდურ პროფილზე მისი ხანგრძლივად გამოყენების დროსაც. მაგალითად, Grant et al (2017) თავის კვლევაში დაასკვნეს, რომ დიენოგესტის ხანგრძლივი გამოყენება ძირითადად არ ცვლის LDL-ის და HDL-ის დონეებს, მაგრამ გარკვეულ შემთხვევებში შეიძლება გამოიწვიოს მცირე ცვლილებები [37].

მიუხედავად იმისა, რომ უმეტესი კვლევების მონაცემებით დიენოგესტს აქვს ნეიტრალური ან მცირედ დადებითი ეფექტი ლიპიდურ პროფილზე, საჭიროა დამატებითი გრძელვადიანი კვლევების ჩატარება ამ მიმართულების სრულად შესასწავლად.

ცნობილია, რომ ჰორმონალური პრეპარატები ხშირად გავლენას ახდენენ ძვლის მინერალურ მარაგზე (ძვლის სტრუქტურაზე) და, შესაბამისად, ოსტეოპოროზის განვითარების რისკზე. ამდენად ძალიან მნიშვნელოვანია შესწავლილი იყოს დიენოგესტის გავლენა ძვლის მინერალურ ცვლაზე (BMD). ლიტერატურის მიმოხილვისას დიენოგესტის ეფექტის შეფასება ძვლის მინერალურ ცვლაზე ხორციელდება სხვადასხვა კვლევებში (5,73,77,89,111).

ზოგადად, პროგესტერონის მსგავს ჰორმონებს შეიძლება გავლენა ჰქონდეთ ძვლის მინერალურ მარაგზე და ძვლის სიმკვრივეზე. Williams et al. (2016) კვლევა აჩვენებს, რომ დიენოგესტი ხანმოკლე პერიოდით დანიშვნისას არ ახდენს სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებებს ძვლის მინერალურ სიმკვრივეზე, მაგრამ ხანგრძლივი დროით გამოყენებისას შეიძლება გავლენა მოახდინოს ხერხემლის და თეძოს ძვლებში ძვლოვან ქსოვილზე [111]. Peixoto et al (2018) კვლევის შედეგების მიხედვით დიენოგესტმა შეიძლება გამოიწვიოს მცირე ცვლილებები ძვლის მინერალურ ცვლაში მისი გამოყენების პირველ თვეებში, თუმცა ეს გავლენა ნაკლებად ვლინდება ხანგრძლივი გამოყენების შემთხვევებში [73].

Quinn et al (2017) კვლევა მიუთითებს, რომ დიენოგესტის მოკლევადიანმა გამოყენებამ შესაძლოა გამოიწვიოს ძვლის სიმკვრივის მცირე შემცირება, მაგრამ ეს გავლენა უფრო მეტად კავშირშია სხვა ჰორმონალური ცვლილებებთან და კლინიკურ ფაქტორებთან [77].

კლინიკური კვლევების და დაკვირვებების, მაგალითად, Barnes et al (2019) კვლევის მონაცემებით დიენოგესტის ხანგრძლივმა გამოყენებამ შეიძლება გამოიწვიოს ძვლის სიმკვრივის ცვლილება, მაგრამ ზოგადად ითვლება, რომ მისი გავლენა ძვლის სტრუქტურაზე შედარებით მცირეა [5, 89].

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, დიენოგესტის გავლენა ძვლის მინერალურ ცვლაზე განსხვავებულია მოკლევადიანი და ხანგრძლივი გამოყენებისას. მიუხედავად იმისა,

რომ ზოგადი კლინიკური კვლევები მიუთითებს, რომ დიენოგესტმა შეიძლება გამოიწვიოს ძვლის სიმკვრივის მცირედი ცვლილებები, ეს ეფექტი ძვლის სტრუქტურაზე შედარებით მცირეა სხვა ჰორმონალურ პრეპარატებთან შედარებით, რაც საჭიროებს დამატებით კვლევების ჩატარებას ამ მიმართულებით, რათა შეფასდეს დიენოგესტის ხანგრძლივი გამოყენების გავლენა ძვლის მინერალურ ცვლაზე.

დიენოგესტის გავლენა გლუკოზის დონეზე სხვადასხვა კვლევების მიხედვით არ არის ერთგვაროვანი. ზოგიერთი კვლევის მონაცემებით დიენოგესტი არ ახდენს მნიშვნელოვან ცვლილებებს გლუკოზის დონეზე ან ინსულინის სეკრეციაზე. თუმცა, არსებობს მონაცემები, რომ ზოგიერთ შემთხვევაში მან შეიძლება გავლენა მოახდინოს გლუკოზის მეტაბოლიზმზე.

Bendtsen, L. et al. (2001) კვლევის მონაცემებით ავტორები ვარაუდობენ, რომ ჰორმონალური კონტრაცეპტივების ზოგიერთი ტიპი, მათ შორის პრეპარატები, რომლებიც შეიცავენ დიენოგესტს, შეიძლება ახდენდეს გარკვეული გავლენას გლუკოზის მეტაბოლიზმზე, მაგრამ ეს ეფექტი განსხვავებულია ინდივიდუალურად [10].

Sjöberg, L. et al. (2013) კვლევამ აჩვენა, რომ დიენოგესტი არ იწვევს მნიშვნელოვან ცვლილებებს გლუკოზის დონეში, თუმცა ზოგიერთი შემთხვევებში შესაძლოა აღინიშნოს გლუკოზის მაჩვენებლების მატება სისხლში [87].

Jansen, F. et al. (2006) კვლევის მონაცემებით დიენოგესტის და მსგავსი ჰორმონების გამოყენება საჭიროა სიფრთხილით, განსაკუთრებით იმ შემთხვევებში, როდესაც წინასწარ ცნობილია, რომ პაციენტს აღენიშნება დარღვევები გლუკოზის ცვლაში [43].

ვინაიდან დიენოგესტის გავლენა გლუკოზის დონეზე სისხლში შეიძლება განსხვავდებოდეს ინდივიდუალურად, კონკრეტულ შემთხვევებში აუცილებელია გლუკოზის მაჩვენებლების მონიტორინგი.

დიენოგესტი (Dienogest) არის 19-ნორტესტეროიდის წარმოებული პროგესტინი, რომელიც გამოიყენება ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტების მართვისას. მისი

გამოყენების ფონზე შეიძლება გამოვლინდეს სისხლიანი გამონადენი სხვადასხვა სახით, რამაც შეიძლება გავლენა იქონიოს პაციენტების ცხოვრების ხარისხზე.

ლიტერატურული მონაცემებით დიენოგესტის მიღების ფონზე სისხლიანი გამონადენის სიხშირე და ინტენსივობა შესაძლოა ინდივიდუალურად განსხვავდებოდეს. დიენოგესტის მიღების ფონზე უფრო ხშირია მცირე რაოდენობით სისხლიანი გამონადენის არსებობა, რაც ძირითადად მკურნალობის დაწყების პირველ თვეებში აღინიშნება, თუმცა ზოგიერთ პაციენტში შეიძლება განვითარდეს პათოლოგიური სისხლდენა საშვილოსნოდან, რაც შეიძლება იყოს ჰორმონალური თერაპიის შეწყვეტის ჩვენება.

Matsuzaki, Y. et al -ის 2008 წელს ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ დიენოგესტი მნიშვნელოვნად ამცირებს ენდომეტრიოზით გამოწვეული სისხლიანი გამონადენის სიხშირეს, თუმცა მკურნალობის პირველ თვეებში შესაძლებელია ყავისფერი გამონადენის არსებობა შემთხვევათა 20-30% -ში [62]. მსგავსი მონაცემები მიიღეს Heinemann, L. et al. (2008), Wang, L. et al. (2014) და Gonzalez, M. et al. (2017) [33, 41, 109].

დიენოგესტის გამოყენების ფონზე ამენორეა შესაძლოა განვითარდეს ქალების 10-20%, განსაკუთრებით მაშინ, როცა პრეპარატი გამოიყენება ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში. ეს პროცენტული მაჩვენებელი შეიძლება განსხვავდებოდეს ინდივიდუალური ფაქტორების, მკურნალობის ხანგრძლივობის და სხვა ფაქტორების მიხედვით [41, 62, 109]. ასეთ შემთხვევებში რეკომენდებულია სრულყოფილი კონსულტირება და საჭიროების შემთხვევაში მკურნალობის სტრატეგიის გადახედვა.

ლიტერატურაში არის შრომები, სადაც ნაჩვენებია, რომ ამენორეა შეიძლება გარკვეული დროის მანძილზე გაგრძელდეს დიენოგესტის შეწყვეტის შემდეგაც. ზოგადად ლიტერატურული მონაცემების თანახმად, ქალების უმრავლესობაში მენსტრუაცია აღდგება 1-3 თვის განმავლობაში დიენოგესტის შეწყვეტის შემდეგ, თუმცა ზოგიერთ შემთხვევაში შეიძლება ჩამოყალიბდეს მდგრადი ამენორეა. ამ შემთხვევებში პაციენტი საჭიროებს სრულყოფილ შეფასებას, რათა გამოირიცხოს სხვა მიზეზები, როგორიცაა ორსულობა, ჰიპოთალამური ან ჰიპოფიზური ან სხვა ენდოკრინული დარღვევები [27, 90, 97].

დიენოგესტი ცნობილია მისი გავლენით მენსტრუალური ციკლისა და ენდომეტრიუმის სტრუქტურაზე. ოვულაციის დარღვევისა და ენდომეტრიუმის სტრუქტურის შეცვლის შედეგად დიენოგესტმა შეიძლება გავლენა მოახდინოს ფერტილობაზე. ამდენად მნიშვნელოვანია იმის გაგება, როგორ მოქმედებს მისი შეწყვეტა რეპროდუქციულ ჯანმრთელობაზე ქალებში, რომლებიც გეგმავენ ორსულობას მკურნალობის შემდეგ.

დიენოგესტის გამოყენების ფონზე ქალების 5-10%-ში შესაძლოა განვითარდეს უნაყოფობა, თუმცა ის შესაძლებელია იყოს დროებითი და დამოკიდებულია ინდივიდუალურ ფაქტორებზე და მკურნალობის ხანგრძლივობაზე. უმეტეს შემთხვევაში, თერაპიის დასრულების შემდეგ ფერტილობა აღდგება [9, 52].

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, დიენოგესტი მოქმედებს პროგესტერონის მსგავსად, რაც ოვულაციის შეწყვეტას და ენდომეტრიუმის სტრუქტურის ცვლილებებს იწვევს. ხანგრძლივი გამოყენებისას, აღნიშნულმა შეიძლება გამოიწვიოს ოვარიული ფუნქციის დარღვევა და მენსტრუალური ციკლის დარღვევა. მედიკამენტის მიღების შეწყვეტილის შემდეგ ჰორმონალური ბალანსი თანდათანობით აღდგება, მაგრამ მისი აღდგენის ვადა შეიძლება განსხვავდებოდეს სხვადასხვა შემთხვევებში და ფერტილობის აღდგენა შესაძლოა გარკვეული დროით გაგრძელდეს.

კვლევების უმეტესობაში აღნიშნულია, რომ ნორმალური ოვულაცია და მენსტრუალური ციკლი ჩვეულებრივ აღდგება 1-3 თვის განმავლობაში პრეპარატის მიღების შეწყვეტიდან, თუმცა ზოგიერთ ქალში ეს პროცესი შეიძლება გახანგრძლივდეს. ისეთი ფაქტორები, როგორიცაა დიენოგესტის გამოყენების ხანგრძლივობა, რეპროდუქციული ჯანმრთელობის მდგომარეობა და ინდივიდუალური ჰორმონალური ბალანსი მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ამ შემთხვევებში [27, 91, 97].

დიენოგესტის გავლენა სხეულის მასაზე მონაცემები ასევე არაერთგვაროვანია ლიტერატურაში.

ლიტერატურის მიმოხილვისას კვლევებში დიენოგესტის მიღებისას სხეულის მასის მნიშვნელოვანი ცვლილებები ჩვეულებრივ არ არის დადასტურებული. თუმცა,

ზოგიერთი პაციენტი აღნიშნავს მცირედ ცვლილებებს სხეულის მასაში დიენოგესტის მიღების ფონზე. ეს ცვლილებები შესაძლოა იყოს დროებითი და დამოკიდებული სხვადასხვა ფაქტორებზე, მათ შორის წყლის შეკავებაზე ორგანიზმში ჰორმონული მედიკამენტების მიღებისას და ისეთ სხვა ფაქტორებზე, როგორიცაა კვების რეჟიმი, ფიზიკური აქტივობა და ინდივიდუალური მეტაბოლიზმი.

Matsuzaki, Y. et al. (2008) კვლევის მონაცემებით დიენოგესტის გამოყენებისას პაციენტთა უმრავლესობას არ აღნიშნა სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებები სხეულის მასაში, თუმცა ზოგიერთმა ქალმა აღნიშნა წონის უმნიშვნელო ცვლილებები, რაც შეიძლება ყოფილიყო პაციენტის ინდივიდუალური რეაქციის შედეგი [62]. მსგავსი შედეგები გამოაქვეყნა Sjöberg, L. et al.-მა 2013 წელს [88].

მიმოხილვის შედეგად მიღებული არაერთგვაროვანი მონაცემები არ იძლევა საშუალებას დაზუსტდეს ენდომეტრიომების მართვის ოპტიმალური (საუკეთესო) მეთოდი, რაც გულისხმობს იმას, რომ მიზანშეწონილია ამ მიმართულებით კვლევების ჩატარების გაგრძელება ენდომეტრიომების მართვის ეფექტურობის გასაუმჯობესებლად.

ენდომეტრიოზი და უნაყოფობა

როგორც ცნობილია, ორსულობის დადგომის ყოველთვის სტატისტიკური ალბათობა ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში უფრო დაბალია დაავადების არმქონე პაციენტებთან შედარებით (0.02-0.1 vs. 0.15-0.20) [14]. ენდომეტრიომის არსებობასა და უნაყოფობას შორის მიზეზ-შედეგობრივი კავშირის დადგენა კვლავ სადავო საკითხად რჩება. თეორიულ დონეზე, უნაყოფობის მიზეზად შეიძლება ჩაითვალოს მცირე მენჯის ნორმალური ანატომიის შეცვლა, შეხორცებების არსებობა, გამეტების მიგრაციის პროცესის დარღვევა, ოვულაციური დარღვევები, ოვარიული რეზერვის შემცირება, კვერცხუჯრედის ხარისხის დაქვეითება, იმუნური და ანთებითი პროცესები, ეუტოპიური ენდომეტრიუმის რეცეფციულობის შემცირება და სხვა [15, 125].

ენდომეტრიოზი შესაძლოა წარმოადგენდეს ენდომეტრიუმის რეცეფციულობის დარღვევის მთავარ მიზეზს, რაც მნიშვნელოვანი ფაქტორია ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული უნაყოფობის დროს. აღნიშნული მოსაზრება გამომდინარეობს იქიდან, რომ ენდომეტრიოზი წარმოადგენს ქრონიკულ, ანთებით დაავადებას, რომელიც არღვევს პროგესტ ერონის საპასუხო ქმედებას რეპროდუქციულ სისტემაში. კერძოდ, ენდომეტრიოზის დროს, რომელიც განიხილება პროგესტერონის მიმართ რეზისტენტულ მდგომარეობად, ენდომეტრიუმში დარღვეულია პროგესტერონის სასიგნალო მოლეკულური მექანიზმები, რაც, შესაბამისად უარყოფითად აისახება ქალის შვილოსნობის ფუნქციაზე [12, 117]. ენდომეტრიოზის დროს საგრძნობლად მცირდება იმპლანტაციის მაჩვენებელი არა მარტო ბუნებრივ ციკლში, არამედ დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების გამოყენების შემთხვევაშიც. აღნიშნული მაჩვენებელი შემცირებულია ასევე მინიმალური ენდომეტრიოზის შემთხვევაშიც. იმპლანტაციის დარღვევა შეიძლება გამოწვეული იყოს ენდომეტრიუმის რეცეფციულობის დარღვევით [126].

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

მოდულიზაციების მჭიდრო ურთიერთგავლენა. ენდომეტრიოზი, რომელიც წარმოადგენს ანთებით დაავადებას, არღვევს პროგესტერონის კოორდინირებულ საპასუხო ქმედებას როგორც ეუტოპიურ, ასევე ექტოპიურ ენდომეტრიუმში. შედეგად ვიღებთ ესტროგენის სიჭარბეს, რაც ხელს უწყობს ანთებითი პროცესის განვითარებას, უჯრედების ჭარბ პროლიფერაციას, ანგიოგენეზს და იმუნოსუპრესიას [127,128].

კვლევებით დადგენილია, რომ ენდომეტრიოზის დროს დარღვეულია პროგესტერონის და ესტროგენის რეცეპტორების იზოფორმების თანაფარდობა. პროგესტერონის რეცეპტორები წარმოადგენენ ბირთვულ რეცეპტორებს, რომლებიც მოიცავს ორ მთავარ იზოფორმას - PR-A და PR-B-ს. ორივე რეცეპტორი კოდირებულია ერთი და იმავე გენის მიერ და აქვთ საერთო სტრუქტურული და ფუნქციური ელემენტები. მას შემდეგ რაც პროგესტერონის რეცეპტორები უკავშირდებიან ლიგანდს (პროგესტერონი, სხვადასხვა პროგესტაგენი), ადგილი აქვს ლიგანდ-დამაკავშირებელი დომენის კონფორმაციულ ცვლილებებს, რასაც მოსდევს შესაბამისი ტრასკრიფციული პროცესების აქტივაცია უჯრედის ბირთვში [129]. პროგესტერონის რეცეპტორების ბირთვში ტრანსლოკაციის შემდგომ, ისინი უკავშირდებიან გენის მარეგულირებელ რეგიონებს და ახდენენ პროგესტერონისადმი მგრძნობიარე გენების ექსპრესიას [127]. პროგესტერონის დადებითი ზემოქმედება ენდომეტრიუმზე ძირითადად ხორციელდება PR-B-ს მეშვეობით. ცნობილია, რომ პროგესტერონის რეცეპტორის იზოფორმა B-ს (PR-B) ექსპრესია მცირდება ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში, მაშინ როდესაც მომატებულია პროგესტერონის რეცეპტორის იზოფორმა A-ს (PR-A) ექსპრესია, რომელიც წარმოადგენს მაინჰიბირებელ ფორმას. შედეგად მცირდება PR-B/PR-A იზოფორმების თანაფარდობა, რითაც შესაძლოა აიხსნას პროგესტერონის მიმართ რეზისტენტობა [4,121]. გარდა ამისა, ესტროგენის რეცეპტორის იზოფორმა β -ს გავლენით შემცირებულია ასევე ესტროგენის რეცეპტორის იზოფორმა α -ს ექსპრესია (ER α), რაც ამცირებს PR-B-ს დონეს ენდომეტროიდულ ქსოვილში [130]. აღნიშნულმა პათოფიზიოლოგიურმა პროცესებმა ეუტოპიურ ენდომეტრიუმში შესაძლოა განაპირობონ ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული უნაყოფობა [57].

უახლესი მონაცემებით, ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში პროგესტერონის მიმართ რეზისტენტობა შეიძლება აიხსნას PR-B-ს პრომოტორის უბნის

ჰიპერმეთილირებით, რაც იწვევს PR-B-ს რაოდენობის შემცირებას. ასევე უნდა აღინიშნოს, რომ ენდომეტრიოზის დროს არ ხდება BR-A-ს დაუნრეგულაცია PR-B-ისგან განსხვავებით. მეთილირების პროცესი ასევე მნიშვნელოვან როლს თამაშობს სხვა გენების აქტივობის რეგულაციაში, რომლებიც მონაწილეობენ ენდომეტრიოზის პათოგენეზში. ენდომეტრიოზის დროს ადგილი აქვს ერთ-ერთი ასეთი გენის - HOXA-10-ის ჰიპერმეთილაციას, რომელიც უარყოფითად აისახება ინ ვიტო განაყოფიერების შედეგებზე [131]. მოცემული მონაცემები გვაძლევს იმის ვარაუდის შესაძლებლობას, რომ ენდომეტრიოზი კომპლექსური და ეფექტური მკურნალობის დროს მნიშვნელოვანია ეპიგენეტიკურ ფაქტორების გათვალისწინება.

პროგესტერონის რეცეპტორების რაოდენობის შემცირება განაპირობებს პროგესტერონის დაქვეითებულ ანტიესტროგენულ აქტივობას. ეს აიხსნება იმით, რომ ნორმალური ენდომეტრიუმისგან განსხვავებით, ენდომეტრიოდულ ქსოვილში არ ხდება პროგესტერონის რეცეპტორების მიერ პარაკრინული ფაქტორების სეკრეციის სტიმულაცია, რაც ზრდის 17β -ჰიდროქსისტეროიდ დეჰიდროგენაზა 2-ის აქტივობას. შედეგად არ ხდება ესტრადიოლის გარდაქმნა ესტრონად, რაც იწვევს მის მაღალ მიტოგენურ აქტივობას [123,130].

ლიტერატურული მიმოხილვის შედეგების ანალიზი იძლევა იმის საშუალებას ვივარაუდოთ, რომ ენდომეტრიუმების კომბინირებული ქირურგიული და ჰორმონული თერაპია შესაძლოა იყოს უფრო ეფექტური მხოლოდ ქირურგიულ მკურნალობასთან შედარებით. კერძოდ, პოსტოპერაციულად ჰორმონოთერაპიამ შესაძლოა დადებითი გავლენა მოახდინოს, როგორც ტკივილის სინდრომის გაუმჯობესებაზე, ასევე რეციდივების განვითარებასა და რეპროდუქციული პროგნოზის გაუმჯობესებაზე, რაც უკავშირდება მის დადებით გავლენასთან ეუტოპიურ ენდომეტრიუმზეც. ვინაიდან მსგავსი კვლევა, რომელიც შეაფასებდა ოპერაციის შემდგომ პერიოდში დიენოგესტის, დიდროგესტერონის და კოკ-ების გამოყენების ეფექტურობის შედარებას რეპროდუქციული გამოსავლების მიხედვით ლიტერატურაში არ მოიპოვება, აქტუალობას ინარჩუნებს ამ მიმართულებით სამომავლო კვლევების ჩატარება.

III. კვლევის მეთოდოლოგია

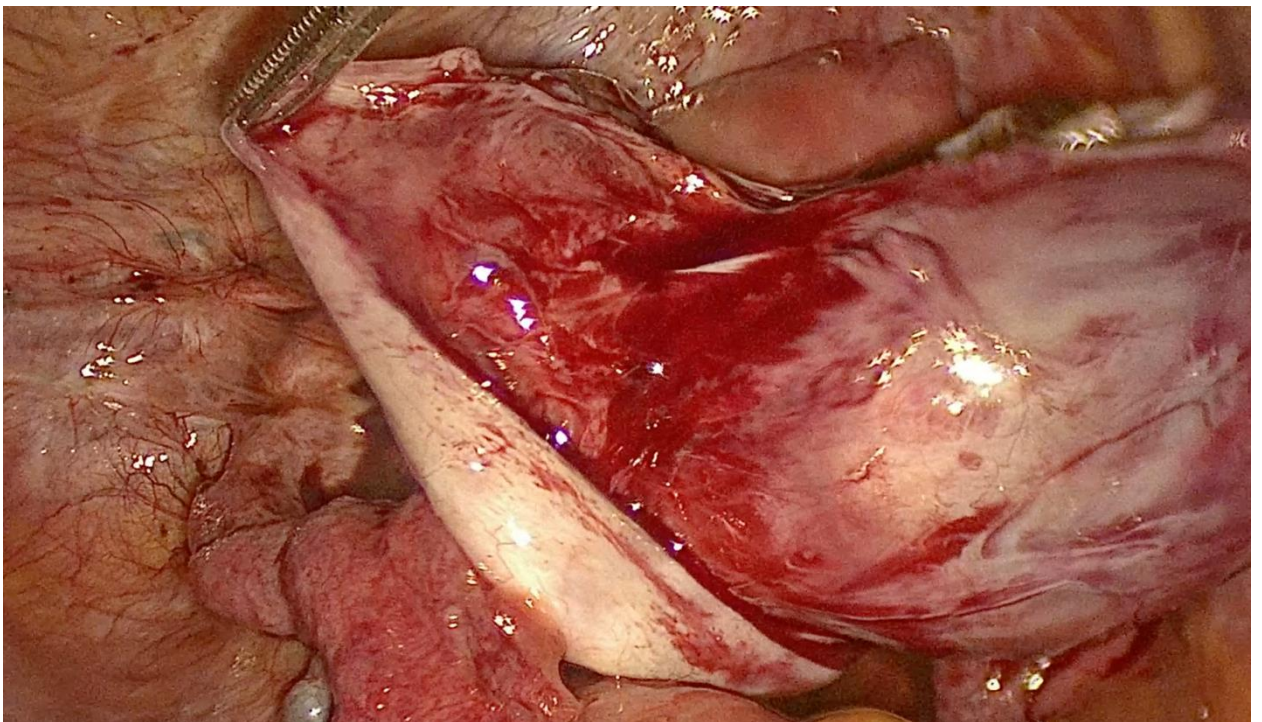
კვლევის დიზაინი

კვლევისთვის შერჩეულია ობსერვაციული კვლევის რეტროსპექტულ-პროსპექტული დიზაინი. Power 0.8, α - 0.05, P value <0.05.

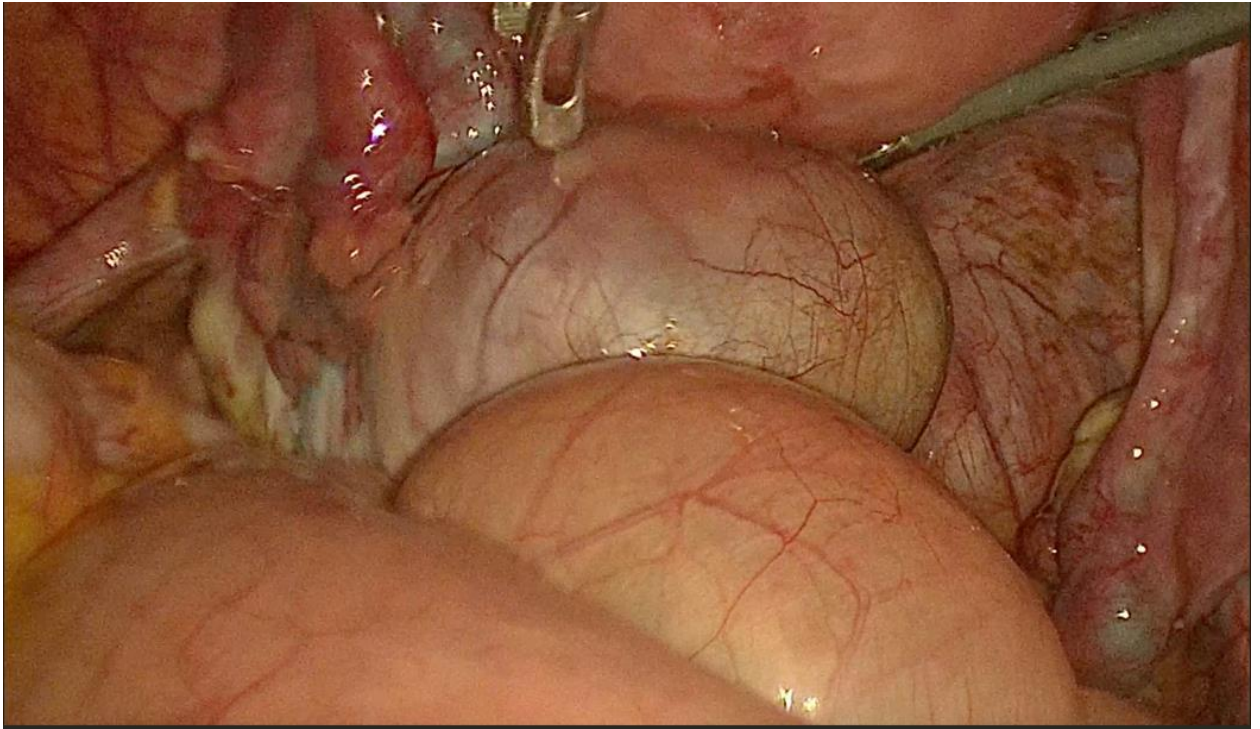
საკვლევი პოპულაცია

რეპროდუქციული ასაკის 264 ქალი (20-38წ), რომელთაც ჩაუტარდათ სამკურნალო-დიაგნოსტიკური ლაპაროსკოპიული ოპერაციული ჩარევა და ჰისტოპათოლოგიური კვლევით დაუდასტურდათ ენდომეტრიომის დიაგნოზი (სურ. 4, სურ. 5).

სურ. 4 საკვერცხის ენდომეტრიომა



სურ. 5 საკვერცხის ენდომეტრიოზი



ჰორმონოთერაპიის (ჯგ. I - $29,2 \pm 3,9$, ჯგ. II - $30,4 \pm 2,8$, ჯგ. III - $28,82 \pm 4,5$) და საკონტროლო ჯგუფების ქალების საშუალო ასაკი ($31,76 \pm 2,4$) სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ერთმანეთისგან ($p > 0,05$).

კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმები:

- პაციენტები ქირურგიული ჩარევის შემდეგ ჰისტომორფოლოგიურად დადგენილი ენდომეტრიოზით;
- პაციენტების ასაკი 20-38 წწ;
- პაციენტები, რომელთაც ბოლო 6 თვის განმავლობაში არ აქვთ მიღებული რაიმე ჰორმონული პრეპარატი;
- პაციენტები, რომელთაც არ აქვთ ჩატარებული რაიმე ქირურგიული მკურნალობა შიდა სასქესო ორგანოებზე;
- პაციენტები, რომელთაც არ აღენიშნებათ სასქესო ორგანოების განვითარების ანომალიები.

კვლევაში არჩართვის კრიტერიუმები:

- პაციენტები ადენომიოზით;
- აციენტები დარღვეული ჰორმონული ფონით;
- პაციენტები, რომელთაც ოპერაციამდე 6 თვის განმავლობაში მიღებული ჰქონდათ რაიმე ჰორმონული პრეპარატი;
- პაციენტები, რომელთაც ჰქონდათ ჩატარებული ქირურგიული ჩარევა შიდა სასქესო ორგანოებზე;
- პაციენტები, რომელთაც აღენიშნებოდათ სასქესო ორგანოების განვითარების ანომალიები;
- ანამნეზში რეპროდუქციული ორგანოების სიმსივნეები;
- ქალები მილისმიერი უნაყოფოობით;
- უნაყოფოობის მამაკაცის ფაქტორი.

საკვლევი ჯგუფი შეადგინა კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმების მიხედვით შერჩეულმა 20-38 წლის 264 პაციენტმა ენდომეტრიოზით, რომელთაც ჩატარებული ჰქონდათ ლაპაროსკოპიული ჩარევა ენდომეტრიული ცისტის ენუკლეაციით 2015-2019 წლებში.

საკვლევი ჯგუფი დაიყო შემდეგ ჯგუფებად:

I ჯგ. - პაციენტები, რომელთაც პოსტოპერაციულად ჩაუტარდათ მკურნალობა დიენოგესტით 6 თვის განმავლობაში უწყვეტად (n-58);

II ჯგ. - პაციენტები, რომელთაც პოსტოპერაციულად ჩაუტარდათ მკურნალობა კოკ-ით 6 თვის განმავლობაში ციკლურად მ.ც-ის მე-5 დღიდან 21 დღე (n-62);

III ჯგ. - პაციენტები, რომელთაც პოსტოპერაციულად ჩაუტარდათ მკურნალობა დიდროგესტერონით 6 თვის განმავლობაში ციკლურად მ.ც-ის მე-16 დღიდან 10 დღე (n-45);

IV ჯგ. - საკონტროლო ჯგუფი, პაციენტები, რომელთაც პოსტოპერაციულად არ ჩატარებიათ მედიკამენტური მკურნალობა (n-99).

კვლევაში ჩართულ პაციენტებს მიეცათ ბუნებრივი გზით დაორსულების რეკომენდაცია. დაკვირვება წარმოებდა ქირურგიული ჩარევიდან 5 წლის შემდეგ.

კვლევის მეთოდოლოგია

გაანალიზებული იყო კვლევაში ჩართული პაციენტების სამედიცინო დოკუმენტაცია, მათ შორის ოპერაციის ოქმები. გაანალიზდა კვლევაში ჩართული პაციენტის პრეოპერაციული მონაცემები. ყურადღება მიექცა მენსტრუალური ფუნქციის და რეპროდუქციული ფუნქციის თავისებურებებს, კლინიკური კვლევისას სხეულის მასის ინდექსის შეფასებას (სმი, BMI) და დერმატოპათიების არსებობას. განსაკუთრებული ყურადღება მივაქციეთ დისმენორეის და მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილისა არსებობას, ასევე ენდომეტრიოზთან დაკავშირებულ სხვა სიმპტომებს. კვლევის ყველა მონაწილეს ოპერაციამდე ჩატარებული ჰქონდა ულტრასონოგრაფიული კვლევა, საჭიროების შემთხვევაში დამატებითი ინსტრუმენტული კვლევებიც (კომპიუტერული ტომოგრაფია, მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია).

კვლევაში ჩართულ ყველა პაციენტს ჩვენი ნაშრომის შესრულებისას ჩაუტარდა პერსონალური და ოჯახური ანამნეზის, მენსტრუაციული ციკლის და რეპროდუქციული ფუნქციის შეფასება და ობიექტური კლინიკური და ინსტრუმენტული გამოკვლევა.

საკვლევი ჯგუფის შერჩევისას ენდომეტრიოზის დიაგნოზი ემყარებოდა ამოკვეთილი ცისტის ჰისტომორფოლოგიურ დასკვნას.

სხეულის მასის ინდექსის განსაზღვრა

ყველა პაციენტში ლაპაროსკოპიულ ოპერაციულ მკურნალობამდე განსაზღვრული ჰქონდა სხეულის მასის ინდექსი, რომელიც აქტიურად გამოიყენება ჯანმო-ს და ჯანმრთელობის ეროვნული ინსტიტუტის (NIH, აშშ) მიერ (Weir, 2023). როგორც ცნობილია, სხეულის მასის ინდექსი გამოიყენება წონის კატეგორიების დასადგენად. მისი გამოთვლა ხდება სხეულის წონის შეფარდებით სიმაღლის

კვადრატზე მეტრებში. სხეულის მასის ინდექსის მიხედვით კვლევაში მონაწილე პაციენტები დაიყო სამ კატეგორიად:

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

დერმატოპათიების შეფასება

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

აკნეს შეფასება

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

ჰირსუტიზმის შეფასება

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

- ჰირსუტიზმის არარსებობა ($\text{mRF} \leq 8$);
- მსუბუქი ჰირსუტიზმი ($\text{mRF} = 8 - 16$);

- საშუალო სიმძიმის ჰირსუტიზმი ($mRF = 17 - 24$);
- მძიმე ხარისხის ჰირსუტიზმი ($mRF > 24$).

მენსტრუაციული ფუნქციის შეფასება

ყველა პაციენტში შეფასდა მენსტრუაციული ფუნქცია სრულყოფილი გინეკოლოგიური ანამნეზის შეკრების საფუძველზე. კვლევაში მონაწილე ყველა პაციენტთან შეფასდა მენარხეს ასაკი. ასვე შეფასდა ანამნეზის მიხედვით მენსტრუაციული ციკლის შემდეგი მახასიათებლები: მენსტრუაციული ციკლის ხანგრძლივობა, რეგულარულობა და მენსტრუაციის ხანგრძლივობა. მენსტრუაციული ციკლის ხანგრძლივობა შეფასდა შემდეგი კატეგორიების მიხედვით: ნორმალური მენსტრუაციული ციკლის ხანგრძლივობა ($\geq 24 - \leq 38$ დღე), 24 დღეზე ნაკლები, 38 დღეზე მეტი ხანგრძლივობის მენსტრუაციული ციკლის არსებობა და ამენორეა. რაც შეეხება მენსტრუაციული ციკლის რიტმულობას, აღნიშნული მახასიათებელი პაციენტებში შეფასდა რეგულარული და არარეგულარული მენსტრუაციული ციკლის არსებობის მიხედვით. მენსტრუაციის ხანგრძლივობის შეფასება მოხდა ნორმალური ხანგრძლივობის მენსტრუაციისა (≤ 8 დღე) და გახანგრძლივებული მენსტრუაციის არსებობის მიხედვით ($8 >$ დღე).

ენდომეტრიომის არსებობასთან დაკავშირებული ტკივილის ინტენსივობის განსაზღვრა

კვლევაში მონაწილე ყველა პაციენტში ენდომეტრიომის არსებობასთან დაკავშირებული ტკივილის სინდრომის ინდივიდუალური გამოვლინებების ინტენსივობის შეფასება განხორციელდა რეტროსპექტულად ქირურგიულ ჩარევამდე სამედიცინო დოკუმენტაციების შესწავლისას და ოპერაციიდან 5 წელიწადში

ვალიდირებული რიცხობრივი შეფასების სკალის გამოყენებით (სურ. 6). მოხდა ტკივილის ინტენსივობის დაყოფა კატეგორიებად შესაბამისი ქულების მიხედვით: ტკივილის არარსებობა ან უმნიშვნელო ტკივილი (0-3 ქ.), ზომიერი ტკივილი (4-6 ქ.) და ძლიერი ტკივილი (7-10 ქ.).

სურ. 6 ტკივილის ინტენსივობის შეფასების სკალა (NRS).

Numeric Pain Scale Assessment

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

Instructions: Please look at this pain scale below.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

None Mild Moderate Severe

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

დისმენორეისა და მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილის ინტენსივობის განსაზღვრა

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

დისმენორეის საშუალო ინტენსივობა კვლევის ოთხივე ჯგუფის პაციენტებში შეფასდა NRS სკალის გამოყენებით ოპერაციამდე სამედიცინო დოკუმენტაციის გაანალიზებისას და ოპერაციიდან 5 წლის შემდეგ. მენსტრუალური ტკივილის ინტენსივობის მიხედვით, პაციენტების შეფასება მოხდა ტკივილის შემდეგი

კატეგორიების მიხედვით: მსუბუქი მენსტრუალური ტკივილი ან ტკივილის არარსებობა, ზომიერი და ძლიერი დისმენორეა.

პრეოპერაციულად და ოპერაციიდან 5 წლის შემდეგ შეფასდა ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული ქრონიკული ტკივილი მენჯის არეში, რომელიც არ იყო დაკავშირებული მენსტრუაციასთან. კერძოდ განისაზღვრა მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილის ინტენსივობა და პროცენტული მაჩვენებელი.

რეპროდუქციული ფუნქციის შეფასება

ოპერაციიდან 5 წელიწადში კვლევაში მონაწილე პაციენტებში მოხდა უნაყოფობის შეფასება, ასევე, ორსულობების რაოდენობა და მათი გამოსავალი. მათ შორის მშობიარობის რაოდენობა. დამატებით, პაციენტებში ასევე შეფასდა უნაყოფობის ხანგრძლივობა და ჩატარებული მკურნალობის სახეები.

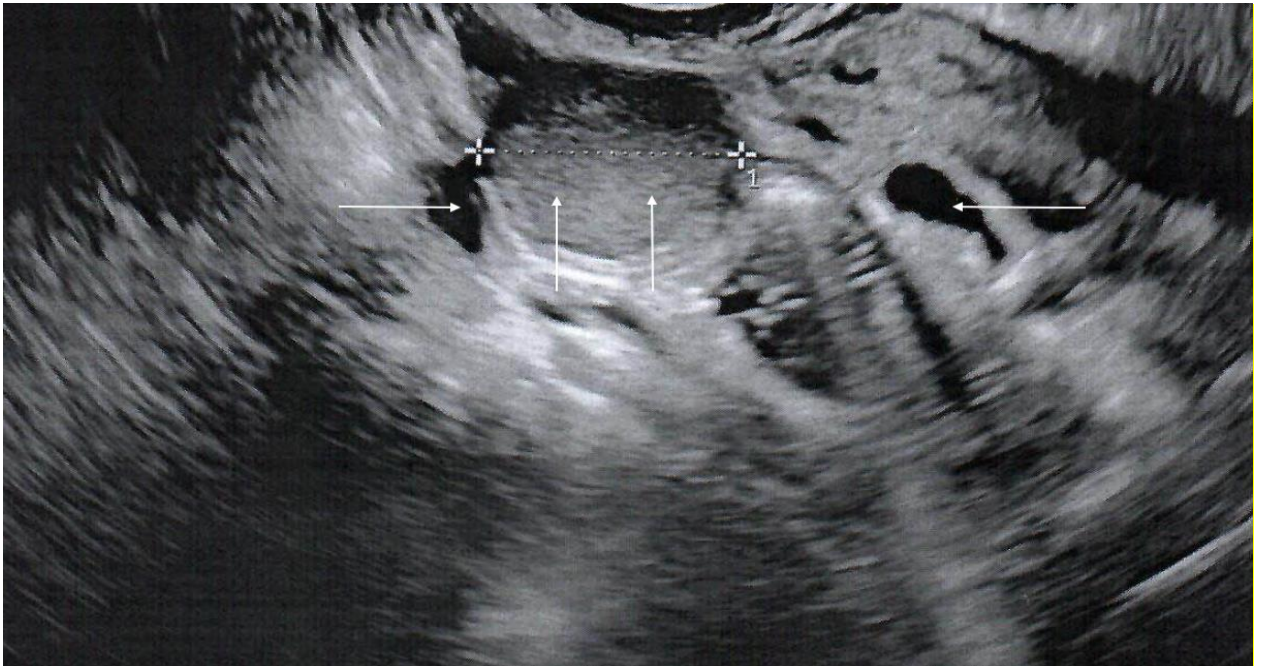
ორსულობის სიხშირე და ვადები

ოთხივე ჯგუფში განისაზღვრა ორსულობის დადგომის მაჩვენებლები ლაპაროსკოპიული ჩარევიდან 5 წლის შემდეგ. ასევე განისაზღვრა ორსულობის დადგომის ვადები ჰორმონული თერაპიის შეწყვეტიდან 5 წლის ინტერვალში.

ინსტრუმენტული კვლევები

ინსტრუმენტული კვლევები მოიცავდა ულტრაბგერით კვლევას (სურ. 7) (Voluson E8, General Electric USA) ენდომეტრიული ცისტის რეციდივის დადგენის მიზნით.

სურ. 7. ექოგრამა: საკვერცხის ენდომეტრიომა (ჰორიზონტალური ისრები)



სტატისტიკური ანალიზი

სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა აღწერილობითი და დასკვნითი მეთოდების გამოყენებით. კვლევის მონაცემები დამუშავდა სტატისტიკური ანალიზის პროგრამით SPSS 24.0 (Statistical Package for Social Sciences, ვერსია 24). მონაცემების აღწერისთვის რაოდენობრივი ცვლადებისთვის გამოყენებული იქნა სიხშირეების პროცენტული განაწილება, სტანდარტული გადახრა, კროსტაბულაცია, კოლმოგოროვ-სმირნოვის ტესტი (განაწილების ნორმალურობის შესამოწმებლად). კატეგორიული ცვლადები წარმოდგენილია პროცენტების სახით. კატეგორიულ ცვლადებს შორის კავშირის დასადგენად გამოყენებული იქნა X² ტესტი. სტატისტიკური სარწმუნოება ტკივილის ინტენსივობის ცვლილებაში თითოეულ საკვლევ ჯგუფში, ლაპაროსკოპიულ ჩარევამდე და მის შემდეგ განისაზღვრა t ტესტით. კვლევის ძალა 0.8, α დონის რიცხვითი მნიშვნელობა განისაზღვრა როგორც 0.05, P მნიშვნელობა <0.05.

IV. კვლევის ეთიკის საკითხები

კვლევის ჩატარებაზე მიღებულია შპს „ჟორდანias სახ. კლინიკა“-ის ეთიკური კომისიის თანხმობა (ოქმი N 6, 08.09.2024).

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

V. კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი

კვლევაში მონაწილე პაციენტების ზოგადი დახასიათება

პაციენტების საშუალო ასაკი (30.01 ± 4.5) სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ჯგუფებში ($p>0.05$) (ცხრ.1).

ცხრილი 1. კვლევაში მონაწილე ქალების საშუალო ასაკი ჯგუფების მიხედვით.

ჯგუფები	საშუალო ასაკი	P
ჯგუფი I (n-58)	$29,2\pm3.9$	$P>0.05$ $P^1>0.05$ $P^2>0.05$
ჯგუფი II (n-62)	$30,4\pm2.8$	$P>0.05$ $P^3>0.05$
ჯგუფი III (n-45)	$28,8\pm4.5$	$P>0.05$
საკონტროლო ჯგუფი (n-99)	31.5 ± 2.4	

P – I, II და III ჯგუფის შედარება საკონტროლო ჯგუფთან

P¹ – I და II ჯგუფის შედარება

P² – I და III ჯგუფის შედარება

P³ – II და III ჯგუფის შედარება

სხეულის მასის ინდექსი

ჰორმონოთერაპიის ჯგუფების პაციენტების სხეულის მასის ინდექსის (სმი) საშუალო მაჩვენებლები (ჯგ. I- $21,8\pm2,79$, ჯგ. II - $22,4\pm1,97$, ჯგ. III - 22.19 ± 2.877 კგ/მ²) სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა საკონტროლო ჯგუფის ქალების სხეულის მასის ინდექსის საშუალო მაჩვენებლისგან (21.3 ± 4.9 კგ/მ², $P>0.05$).

დერმატოპათიები

ჰორმონოთერაპიის ჯგუფებში ჰირსუტული რიცხვის საშუალო მაჩვენებელმა ფერიმან-გალვეის მოდიფიცირებული სკალით შეადგინა (ჯგ. I- $3,9 \pm 3,9$, ჯგ. II – $4,2 \pm 3,1$, ჯგ. III – $4,1 \pm 2,8$), ხოლო საკონტროლო ჯგუფში 4.0 ± 3.2 . ჯგუფები სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისგან ($p > 0.0,5$).

აკნე ინახა კვლევაში მონაწილე პაციენტების 3,4%-ში, რაც მოიცავდა 9 პაციენტს. აქედან, 6 პაციენტში ინახა მსუბუქი, ხოლო 3 პაციენტში საშუალო სიმძიმის აკნე, მძიმე აკნე არ იქნა გამოვლენილი ($p > 0.0,5$). სტრიები იქნა ნანახი 12 პაციენტთან, რამაც შეადგინა 4.6%. ალოპეციისა და შავი აკანტოზის შემთხვევები არ გამოვლინდა კვლევაში მონაწილე არცერთ პაციენტში ($p > 0.0,5$).

მენსტრუაციული ფუნქცია

ოთხივე ჯგუფში შეფასდა მენარქეს ასაკი. მენარქეს საშუალო ასაკმა სამიზნე ჯგუფში შეადგინა 12.7 ± 1.5 , ხოლო საკონტროლო ჯგუფში 12.6 ± 1.6 . მენარქეს საშუალო ასაკის მაჩვენებლები ჯგუფების მიხედვით სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისგან ($P > 0.05$). (ცხრ.2).

ცხრილი 2. კვლევაში მონაწილე ქალების მენარქეს საშუალო ასაკი ჯგუფების მიხედვით.

ჯგუფები	საშუალო ასაკი	P
ჯგუფი I (n-58)	12,5±1,5	P>0.05 P ¹ >0.05 P ² >0.05
ჯგუფი II (n-62)	12,4±1,8	P>0.05 P ³ >0.05
ჯგუფი III (n-45)	13,0±0,6	P>0.05
საკონტროლო ჯგუფი (n-99)	12,9±1,1	

P – I, II და III ჯგუფის შედარება საკონტროლო ჯგუფთან

P¹ – I და II ჯგუფის შედარება

P² – I და III ჯგუფის შედარება

P³ – II და III ჯგუფის შედარება

ენდომეტრიოზების რეციდივების სიხშირე

ჩვენს კვლევაში პოსტოპერაციულად შევაფასეთ ენდომეტრიოზების რეციდივების სიხშირე ქალებში, რომლებიც იღებდნენ ჰორმონულ მედიკამენტურ თერაპიას (დიენოგესტი, კოკ, დიდროგესტერონი) და შევადარეთ საკონტროლო ჯგუფს, სადაც პოსტოპერაციულად არ ტარდებოდა მედიკამენტური თერაპია. აღმოჩნდა, რომ დიენოგესტის და დიდროგესტერონის მიღების შემდეგ რეციდივი არცერთ შემთხვევაში არ განვითარებულა, კოკ-ის მიღების შემდეგ რეციდივი აღინიშნა მხოლოდ 1 შემთხვევაში (1,6%), საკონტროლო ჯგუფში რეციდივის განვითარების სიხშირემ შეადგინა 18,2 % (n-18), რაც სარწმუნოდ აღემატება ჰორმოთერაპიის ცალკეული ჯგუფების მაჩვენებლებს, თუმცა რეციდივების განვითარების თვალსაზრისით ჰორმონოთერაპიის ცალკეულ ჯგუფებს შორის სარწმუნო სხვაობა არ გამოვლინდა (ცხრ.3).

ცხრილი 3. რეციდივების სიხშირე ჯგუფების მიხედვით ოპერაციიდან 5 წელში

ჯგუფი	რეციდივის განვითარების სიხშირე	P
I ჯგუფი (n-58)	0	$P < 0.01$ $P^1 > 0.05$ $P^2 > 0.05$
II ჯგუფი (n-62)	1,6 % (n -1)	$P < 0.01$ $P^3 > 0.05$
III ჯგუფი (n-45)	0	$P < 0.05$
საკონტროლო ჯგუფი (n-99)	18,2% (n-18)	

P – I, II და III ჯგუფის შედარება საკონტროლო ჯგუფთან

P¹ – I და II ჯგუფის შედარება

P² – I და III ჯგუფის შედარება

P³ – II და III ჯგუფის შედარება

ბილატერალური ცისტა I ჯგუფში აღინიშნებოდა შემთხვევათა 17,2 %-ში (n-10), II ჯგუფში - 4,8% (n-3), III ჯგუფში - 40% (n-18), საკონტროლო ჯგუფში - 11,1%-ში (n-11). რეციდივი ბილატერალური ენდომეტრიოზების მქონე პაციენტებში ოპერაციიდან 5 წლის შემდეგ I და III ჯგუფების არცერთ შემთხვევაში არ განვითარდა, II ჯგუფში - განვითარდა 1 შემთხვევაში (33,3%), ხოლო საკონტროლო ჯგუფში - 11-ვე შემთხვევაში (100%) (ცხრ. 4, სურ. 8). ვინაიდან კვლევა წარმოებდა ქირურგიული ჩარევიდან 5 წელში, ვერ მოხერხდა რეციდივის განვითარების ზუსტი დროის განსაზღვრა, რადგან არცერთ პაციენტს პოსტოპერაციულად ამ პერიოდის განმავლობაში არ ჩაუტარებია ულტრასონოგრაფიული კვლევა.

ცხრილი 4. ბილატერალური ცისტების შემთხვევებში რეციდივის განვითარების სიხშირე.

	ჯგუფი I (n-58)	ჯგუფი II (n-62)	ჯგუფი III (n-45)	ჯგუფი IV (n-99)
ბილატერალური ცისტა	17.2% (n-10)	4.8% (n-3)	40% (n-18)	11.1% (n-11)
რეციდივი	0	33.3% (n-1)	0	100% (n-11)
P	P<0.001 P ¹ <0.001 P ² >0.05	P<0.001	P<0.001 P ³ <0.001	

P – I, II და III ჯგუფის შედარება საკონტროლო ჯგუფთან

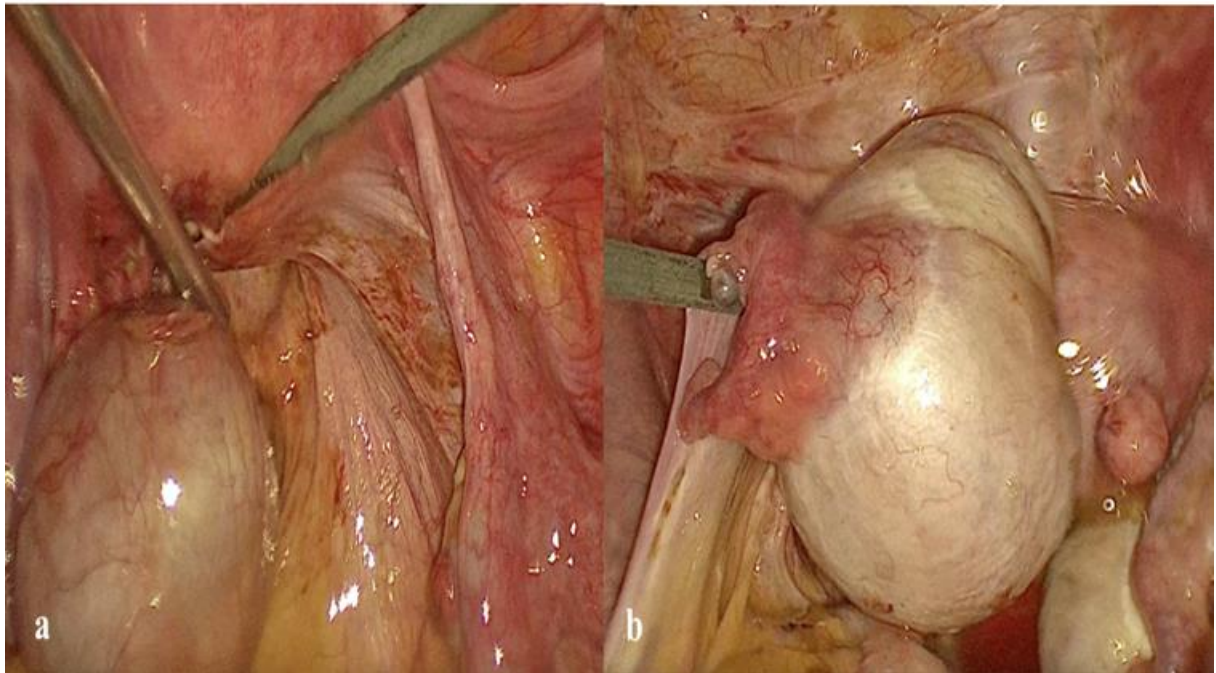
P¹ – I და II ჯგუფის შედარება

P² – I და III ჯგუფის შედარება

P³ – II და III ჯგუფის შედარება

როგორც ცხრ. 4-დან ჩანს დიენოგესტიტ და დიდროგესტერონით ჩატარებული თერაპია სარწმუნოდ ეფექტურია რეციდივების განვითარების თავალსაზრისით კოკ-ით და მხოლოდ ქირურგიული ჩარევის შემდეგ მიღებულ მონაცემებთან შედარებით.

სურ. 8 ბილატერალური ენდომეტრიული ცისტა.



ორსულობის სიხშირე და ვადები

კვლევაში მონაწილე 264 პაციენტიდან დაორსულება სურდა 88 პაციენტს (იხ.ცხრ. 5). დაორსულების მსურველი 88 ქალიდან ორსულობა მკურნალობის შეწყვეტიდან 12 თვის მანძილზე დადგა 46 შემთხვევაში (52,3 %) (იხ. ცხრ.5). აღსანიშნავია, რომ პაციენტებს, რომლებიც იღებდნენ კოკ-ებს არცერთს არ ჰქონია დაორსულების სურვილი.

ცხრილი 5. სასურველი ორსულობა ჯგუფების მიხედვით

	ჯგუფი I (n-58)	ჯგუფი II (n-62)	ჯგუფი III (n-45)	ჯგუფი IV (n-99)
სასურველი ორსულობა	50% (n-29)	0	80% (n-36)	23.2% (n-23)

ცხრილი 6. მიღებული ორსულობების სიხშირე ჯგუფების მიხედვით ქირურგიული ჩარევიდან 5 წლის შემდეგ.

	I ჯგ. (n-29)	III ჯგ. (n-36)	საკონტროლო ჯგუფი (n-23)
დაორსულების სიხშირე	72.4% (n-21)	47.2% (n-17)	34.8% (n-8)
	P<0.01 P ¹ <0.05	P>0.05	

P – I და III ჯგუფის შედარება საკონტროლო ჯგუფთან

P¹ – I და III ჯგუფის შედარება

როგორც ცხრილი 6-დან ჩანს ორსულობა სარწმუნოდ უფრო ხშირი იყო პაციენტებში, რომლებიც პოსტოპერაციულად იღებდნენ დიენოგესტს საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებთან შედარებით და ასევე იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც იღებდნენ დიდროგესტერონს, ხოლო პაციენტებს, რომლებიც იღებდნენ დიდროგესტერონს და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებს შორის ორსულობის დადგომის თვალსაზრისით სარწმუნო სხვაობა არ გამოვლინდა დაკვირვების 5 წლის პერიოდში. აღსანიშნავია, რომ ორსულობა უხშირესად დადგა ჰორმონოთერაპიის დასრულებიდან პირველ 6 თვეში (ცხრ. 7).

ცხრილი 7. დაორსულების სიხშირე ჯგუფების მიხედვით

ჯგუფები	1-3 თვე	3-6 თვე	6-12 თვე	12-24 თვე	სულ 24 თვე
ჯგუფი I (n-29)	44.8% (n-13)	24.1% (n-7)	3.5% (n-1)	0%	72.4% (n-21)
ჯგუფი III (n-36)	19.4% (n-7)	13.8% (n-5)	11.2% (n-4)	2.8% (n-1)	47.2% (n-17)
საკონტროლო ჯგუფი (n-23)	0%	34.8% (n-8)	0%	0%	34.8% (n-8)
P	P<0.05 P ¹ <0.05 P ² <0.05	P>0.05 P ¹ >0.05 P ² >0.05	P<0.05 P ¹ <0.05 P ² >0.05		P<0.05 P ¹ >0.05 P ² <0.05

P – I ჯგუფის შედარება საკონტროლო ჯგუფთან

P¹ – III ჯგუფის შედარება საკონტროლო ჯგუფთან

P² – I და III ჯგუფის შედარება

ქრონიკული ტკივილი მენჯის არეში

ჩვენ ასევე შევაფასეთ დისმენორეისა და მენჯის ქრონიკული ტკივილის ინტენსივობა ქირურგიულ ჩარევამდე და შევადარეთ ის ჰორმონოთერაპიის შემდეგ ოთხივე ჯგუფში (ცხრ.8)

ცხრილი 8. ტკივილის ინტენსივობა ოპერაციულ ჩარევამდე ჯგუფების მიხედვით.

ტკივილის ინტენსივობა	ძლიერი	საშუალო
დიენოგესტი (n-58)	56.9% (n-33)	43.1% (n-25)
კოკ (n-62)	14.5% (n-9)	85.5% (n-53)
დიდროგესტერონი (n-45)	45.7% (n-21)	54.3% (n-25)
საკონტროლო ჯგუფი (n-99)	16.2% (n-16)	83.8% (n-83)

საკვლევ ჯგუფში (264 პაციენტი) ძლიერი ტკივილი ქირურგიულ მკურნალობამდე აღენიშნებოდა 79 პაციენტს (29,9%). აქედან პაციენტების ხვედრითმა წილმა, რომლებმაც ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ მიიღეს დიენოგესტი შეადგინა 56.9% (n-33), კოკ - 14.5% (n-9), დიდროგესტერონი - 45.7% (n-21), არ იღებდნენ ჰორმონულ მედიკამენტებს - 16.2% (n-16). მკურნალობის დასრულების შემდეგ ძლიერი ტკივილი არ აღინიშნებოდა არცერთ პაციენტს, ტკივილი შეუმსუბუქდა დიენოგესტის ჯგუფში შემთხვევათა 57.6% (n-19), კოკ-ის ჯგუფში - 44.5% (n-4), დიდროგესტერონის ჯგუფში - 76.2% (n-16), საკონტროლო ჯგუფში - 93.7% (n-15), ხოლო ტკივილი აღარ აღენიშნებოდათ პაციენტებს დიენოგესტის ჯგუფში შემთხვევათა 42.4% -ს (n-14), კოკ-ის ჯგუფში - 55.5%-ს (n-5), დიდროგესტერონის ჯგუფში - 23.8%-ს (n-5), საკონტროლო ჯგუფში - 6.3%-ს (n-1). დადგინდა, რომ დიენოგესტით და კოკ-ით ჩატარებული მკურნალობა ქირურგიული ჩარევის შემდეგ სარწმუნოდ ეფექტურია დიდროგესტერონით ($P<0.05$) ან მხოლოდ ქირურგიულ მკურნალობასთან შედარებით ($P<0.05$). ამავდროულად ჰორმონული თერაპიის მეთოდებს შორის ტკივილის ინტენსივობის თვალსაზრისით სარწმუნო სხვაობა არ გამოვლინდა ($P>0.05$) (ცხრ. 9, დიაგრამა 1).

ცხრილი 9. ტკივილის ინტენსივობა ჰორმონოთერაპიის დასრულების შემდეგ
პაციენტებში ძლიერი ტკივილის სინდრომით

ტკივილის ინტენსივობა	დიენოგესტი (n-33)	კოკ (n-9)	დიდროგესტერ ონი (n-21)	საკონტროლო ჯგუფი (n-16)
ძლიერი	0	0	0	0
საშუალო	57.6% (n-19)	44.5% (n-4)	76.2% (n-16)	93.7% (n-15)
ტკივილის არარსებობა	42.4% (n-14)	55.5% (n-5)	23.8 (n-5)	6.3% (n-1)
P	P <0.05 P ¹ >0.05 P ² >0.05	P <0.05 P ³ >0.05	P >0.05	

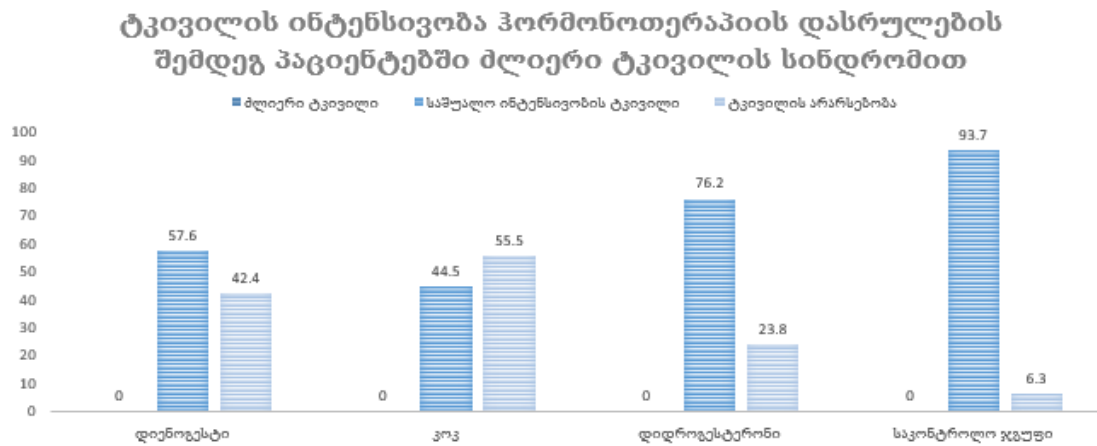
P – I, II და III ჯგუფის შედარება საკონტროლო ჯგუფთან

P¹ – I და II ჯგუფის შედარება

P² – I და III ჯგუფის შედარება

P³ – II და III ჯგუფის შედარება

**დიაგრამა 1. ტკივილის ინტენსივობა ჰორმონოთერაპიის დასრულების შემდეგ
პაციენტებში ძლიერი ტკივილის სინდრომით**



საკვლევ ჯგუფში (264 პაცი.) საშუალო ინტენსივობის ტკივილი ქირურგიულ მკურნალობამდე აღენიშნებოდა 186 პაციენტს (70,5%). აქედან პაციენტების ხვედრითმა წილმა, რომლებმაც ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ მიიღეს დიენოგესტი შეადგინა 43.1% (n-25), კოკ - 85.5% (n-53), დიდროგესტერონი - 54.3% (n-25), არ იღებდნენ ჰორმონულ მედიკამენტებს - 83.8% (n-83). 6 თვიანი ჰორმონოთერაპიის შემდეგ დიენოგესტის ჯგუფში ტკივილი აღარ აღენიშნებოდა არცერთ პაციენტს, შემთხვევათა 3.8% (n-2) საშუალო ინტენსივობის ტკივილი შენარჩუნდა პაციენტთა ჯგუფში, რომლებიც იღებდნენ კოკ-ს, შემთხვევათა 16% (n-4)-ში პაციენტებთან, რომლებიც იღებდნენ დიდროგესტერონს და საკონტროლო ჯგუფში - 46.9% (n-39)-ში. დადგინდა, რომ ჰორმონოთერაპიის ყველა მეთოდით ჩატარებული მკურნალობა ქირურგიული ჩარევის შემდეგ სარწმუნოდ ეფექტურია მხოლოდ ქირურგიულ მკურნალობასთან შედარებით ($P < 0.05$). ამავდროულად ჰორმონული თერაპიის მეთოდებს შორის ტკივილის ინტენსივობის თვალსაზრისით სარწმუნო სხვაობა არ გამოვლინდა ($P > 0.05$) (ცხრ. 10, დიაგრამა 2).

ცხრილი 10. ტკივილის ინტენსივობა ჰორმონოთერაპიის დასრულების შემდეგ პაციენტებში საშუალო ინტენსივობის ტკივილის სინდრომით

ტკივილის ინტენსივობა	დიენოგესტი (n-25)	კოკ (n-53)	დიდროგესტერონი (n-25)	საკონტროლო ჯგუფი (n-83)
საშუალო	0	3.8% (n-2)	16% (n-4)	46.9% (n-39)
ტკივილის არარსებობა	100% (n-25)	96.2% (n-51)	84% (n-21)	53.1% (n-44)
P	P <0.05 P ¹ >0.05 P ² >0.05	P <0.05 P ³ >0.05	P <0.05	

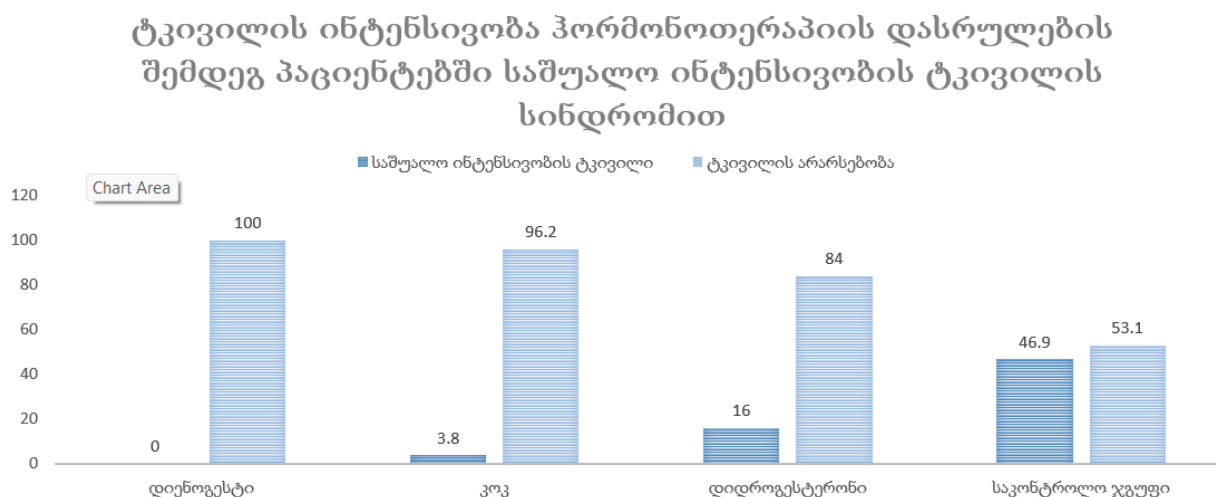
P – I, II და III ჯგუფის შედარება საკონტროლო ჯგუფთან

P¹ – I და II ჯგუფის შედარება

P² – I და III ჯგუფის შედარება

P³ – II და III ჯგუფის შედარება

დიაგრამა 2. ტკივილის ინტენსივობა ჰორმონოთერაპიის დასრულების შემდეგ პაციენტებში საშუალო ინტენსივობის ტკივილის სინდრომით



დისკუსია

ენდომეტრიომა, რომელიც წარმოადგენს ფართოდ გავრცელებულ გინეკოლოგიურ დაავადებას, ახასიათებს ტკივილი მენჯის არეში და ხშირ შემთხვევაში დაკავშირებულია უნაყოფობასთან [Ott et al 2008, Strowitzki et al 2010, Giudice 2010, Harada et al 2017, Trivedi et al 2018, Somigliana et al 2019]. ვინაიდან ენდომეტრიოზი წარმოადგენს პოლიეტიოლოგიურ დაავადებას, მხოლოდ ქირურგიული გზით მკურნალობა ვერ უზრუნველყოფს მის სრულყოფილ მართვას. მიუხედავად იმისა, რომ ენდომეტრიუმების ლაპაროსკოპიული მეთოდით ამოკვეთით შესაძლოა მივიღოთ სპონტანური ორსულობის გაუმჯობესებული მაჩვენებელი, დღემდე აქტუალობას ინარჩუნებს ენდომეტრიუმის მქონე პაციენტების ქირურგიული ჩარევის შემდგომი მართვის საკითხი [Takaesu et al 2016]. არსებული კვლევების მონაცემები ხშირ შემთხვევაში არის მცირერიცხოვანი და არაერთგვაროვანი [Busacca et al 1999, Zondervan et al 2018, Lee et al 2018]. ქირურგიულ მკურნალობასთან ერთად, მნიშვნელოვანია ცნობილი ეტიოპათოგენეზური ფაქტორების გათვალისწინება. ენდომეტრიოზი წარმოადგენს ქრონიკულ, პროგრესირებად დაავადებას, რომელიც ხასიათდება პროგესტერონის მიმართ რეზისტენტობით და ენდომეტრიუმის რეცეფციულობის დარღვევით [Liu et al 2007, Hayashi et al 2012, Brosens et al 2014, Zhang et al 2023]. ფუნდამენტური კვლევებით დადგენილია, რომ დიენოგესტი ამცირებს ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული ტკივილის ინტენსივობას და აუმჯობესებს არა მარტო სპონტანური ორსულობის მაჩვენებლის, არამედ ინ ვიტრო განაყოფიერების შედეგებსაც [Chen et al 2020].

მიუხედავად იმისა, რომ დადასტურებულია კავშირი უნაყოფობასა და ენდომეტრიუმის არსებობასა და, ზოგადად, ენდომეტრიოზს შორის, მათ შორის მიზეზობრივი კავშირის დადგენა საკმაოდ რთულ ამოცანას წარმოადგენს [Bullett et al., 2010]. აღნიშნული გარემოება შეიძლება აიხსნას იმით, რომ ენდომეტრიუმების ქირურგიული მკურნალობის ეფექტურობა ხშირ შემთხვევაში დამოკიდებულია ენდომეტრიოზის თანმხლები ფორმების ან შეხორცებების არსებობასთან მცირე მენჯის ღრუში. ისინი შეიძლება ასევე წარმოადგენდნენ ქალის უნაყოფობის დამოუკიდებელ ფაქტორებს. ვინაიდან ჩატარებული ლიტერატურული მიმოხილვის

შედეგების ანალიზი სრულყოფილად არ იძლევა ენდომეტრიოზების კომბინირებული მკურნალობის ეფექტურობის განზოგადების საშუალებას, გადაწყდა ამ მიმართულებით კვლევის ჩატარება.

ჩვენი კვლევის მონაცემებით, კვლევაში მონაწილე პაციენტების საშუალო ასაკი სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ჯგუფებში (I ჯგ. - პაციენტები, რომელთაც პოსტოპერაციულად ჩაუტარდათ მკურნალობა დიენოგესტით 6 თვის განმავლობაში უწყვეტად (n=58); II ჯგ. - პაციენტები, რომელთაც პოსტოპერაციულად ჩაუტარდათ მკურნალობა კოკ-ით 6 თვის განმავლობაში ციკლურად მ.ც-ის მე-5 დღიდან 21 დღე (n=62); III ჯგ. - პაციენტები, რომელთაც პოსტოპერაციულად ჩაუტარდათ მკურნალობა დიდროგესტერონით 6 თვის განმავლობაში ციკლურად მ.ც-ის მე-16 დღიდან 10 დღე (n=45); IV ჯგ. - საკონტროლო ჯგუფი, პაციენტები, რომელთაც პოსტოპერაციულად არ ჩატარებიათ მედიკამენტური მკურნალობა (n=99).

კვლევაში მონაწილე ჯგუფებს შორის სარწმუნო განსხვავება ასევე ვერ იქნა ნანახი სხეულის მასის ინდექსის საშუალო მაჩვენებლის მიხედვით. უნდა აღინიშნოს, რომ დღემდე სადავო საკითხად რჩება სხეულის მასის ინდექსსა და ენდომეტრიოზების არსებობას შორის კავშირის დადგენა. მიუხედავად იმისა, რომ ზოგიერთი კვლევით არსებობს ასოციაცია დაბალ სმი-სა და ენდომეტრიოზს შორის, მათ შორის მიზეზ-შედეგობრივი კავშირის ბიოლოგიური მექანიზმი ჯერ-ჯერობით არ არის დადგენილი [Liu & Zhang, 2017].

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

ლიტერატურაში არსებობს მონაცემები, რომ პაციენტებში, რომლებმაც ჩაიტარეს პოსტოპერაციული ჰორმონური თერაპია სხვადასხვა ჰორმონალური პრეპარატებით, ენდომეტრიული ცისტის რეციდივი განვითარდა მნიშვნელოვნად მაღალი სიხშირით, ვიდრე ქალებში, რომლებიც არ იღებდნენ პოსტოპერაციულ ჰორმონულ

თერაპიას [Cheong et al., 2008, Sesti et al., 2009, Lara et al., 2014]. ეს მონაცემები ეწინააღმდეგება ჩვენი კვლევის მონაცემებს და ლიტერატურაში არსებული რიგი კვლევების მონაცემებს [Busacca et al., 1999, Koga et al., 2006, 6, Cheong et al., 2008, Sesti et al., 2009, Seracchioli et al., 2010, Lara et al., 2014, Takaesu et al., 2016, Lee et al. 2018, Ouchi et al. 2019, Park et al., 2019, Guo et al. 2021].

ჩვენი კვლევის მონაცემებით დიენოგესტის და დიდროგესტერონის მიღების შემდეგ რეციდივი არცერთ შემთხვევაში არ განვითარებულა, კოკ-ის მიღების შემდეგ რეციდივი აღინიშნა მხოლოდ 1 შემთხვევაში (1,6%), საკონტროლო ჯგუფში რეციდივის განვითარების სიხშირემ შეადგინა 18,2 %, რაც სარწმუნოდ აღემატებოდა ჰორმონოთერაპიის ცალკეული ჯგუფების მაჩვენებლებს, თუმცა რეციდივების განვითარების თვალსაზრისით ჰორმონოთერაპიის ცალკეულ ჯგუფებს შორის სარწმუნო სხვაობა არ გამოვლინდა.

ლიტერატურაში არსებული მონაცემებით ორმხრივი ენდომეტრიუმის რეციდივის სიხშირე ცისტექტომიის შემდეგ 10%-დან 40%-მდე მერყეობს [Seracchioli et al. 2006, Vercellini et al. 2009, Klingele et al. 2010]. ამასთან რეციდივების 50%-ზე მეტი ვითარდება ოპერაციიდან პირველი 2 წლის განმავლობაში, ხოლო რეციდივის განვითარების მაჩვენებელი 5 წლის შემდეგ კლებულობს [Farquhar and Prentice 2005, Vercellini et al. 2009]. Vercellini et al. 2009 წლის კვლევის მონაცემებით ოპერაციის შემდგომი ჰორმონული თერაპია ამცირებს რეციდივის განვითარების რისკს, განსაკუთრებით თუ ის ინიშნება ცისტექტომიის შემდეგვე [Vercellini et al. 2009]. თუმცა სხვა ავტორების, როგორცაა Chapron-ის et al. მოსაზრებით ჰორმონალური თერაპიის ეფექტურობა გრძელვადიან ჭრილში რეციდივის თავიდან ასაცილებლად გაურკვეველია [Chapron-ის et al. 2010].

ჩვენი კვლევის მონაცემებით რეციდივი ბილატერალური ენდომეტრიომების მქონე პაციენტებში ოპერაციიდან 5 წლის შემდეგ პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ დიენოგესტს და დიდროგესტერონს არცერთ შემთხვევაში არ განვითარდა, პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ კოკ-ს - განვითარდა 1 შემთხვევაში (33,3%), ხოლო საკონტროლო ჯგუფში, სადაც პოსტოპერაციულად არ ტარდებოდა ჰორმონული თერაპია- 11-ვე შემთხვევაში (100%) . ვინაიდან კვლევა წარმოებდა ქირურგიული ჩარევიდან 5 წელში, ვერ მოხერხდა რეციდივის განვითარების ზუსტი

დროის განსაზღვრა, რადგან არცერთ პაციენტს პოსტოპერაციულად ამ პერიოდის განმავლობაში არ ჩაუტარებია ულტრასონოგრაფიული კვლევა.

ჩვენი კვლევის მონაცემებით, ორსულობა სარწმუნოდ უფრო ხშირი იყო პაციენტებში, რომლებიც პოსტოპერაციულად იღებდნენ დიენოგესტს საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებთან შედარებით და ასევე იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც იღებდნენ დიდროგესტერონს, ხოლო პაციენტებს, რომლებიც იღებდნენ დიდროგესტერონს და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებს შორის ორსულობის დადგომის თვალსაზრისით სარწმუნო სხვაობა არ გამოვლინდა დაკვირვების 5 წლის პერიოდში. აღსანიშნავია, რომ ორსულობა უხშირესად დადგა ჰორმონოთერაპიის დასრულებიდან პირველ 6 თვეში.

მიუხედავად იმისა, რომ ანალოგიური მონაცემები ლიტერატურაში არ მოიპოვება, არსებობს ერთეული მცირერიცხოვანი კვლევები, რომლებიც აფასებდნენ პოსტოპერაციული ჰორმონოთერაპიის შემდგომ რეპროდუქციულ გამოსავალს. სისტემურ მიმოხილვაში გამოყენებული ერთ-ერთი ასეთი კვლევით, ორსულობის პროცენტული მაჩვენებელი შედარებით მაღალი იყო პაციენტების იმ ჯგუფში, რომლებსაც ჩაუტარდათ ჰორმონული თერაპია ოპერაციის შემდგომ პერიოდში (35-48% vs. 34%) [Chen et al., 2020]. ერთ-ერთ კვლევაში, სადაც პოსტოპერაციულად გამოყენებული იყო დიენოგესტი ღრმა ენდომეტრიოზის მქონე პაციენტებში მიიღეს ორსულობის შედარებით მაღალი პროცენტული მაჩვენებელი [დ. სხირტლაძე, 2024]. თუმცა, Yap et al. ვერ აღმოაჩინა უპირატესობა დაორსულების მაჩვენებლებში ჰორმონალური მკურნალობით მხოლოდ ქირურგიულ ჩარევასთან შედარებით [Yap et al., 2009]. აღსანიშნავია ის, რომ აღნიშნული კვლევის დროს გამოყენებული იყო სხვადასხვა ჰორმონული პრეპარატები და არ იყო გამოყენებული დიენოგესტი. მნიშვნელოვანია ასევე აღნიშნოს, რომ აღნიშნული კვლევის მონაცემები არ იძლევა იმის საშუალებას, რომ ზუსტად გავანალიზოთ და განვსაზღვროთ თუ რა ვადით და ხანგრძლივობით უნდა დაინიშნოს ჰორმონული თერაპია ოპერაციის შემდგომ მკურნალობის ეფექტურობის ოპტიმიზაციის მიზნით. არ არსებობს ზუსტი მტკიცებულებები იმის თაობაზე, რომ ოპერაციის შემდგომ ჰორმონული თერაპია აუმჯობესებს ორსულობის მაჩვენებელს.

შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ დაორსულების გაუმჯობესებული შედეგები (ორსულობის სიხშირეთა პროცენტული განაწილება და ორსულობის დადგომის ვადები) განპირობებული იყო დიენოგესტის დადებითი გავლენით ენდომეტრიუმის რეცეფციულობის გაზრდაზე. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, დიენოგესტი მნიშვნელოვნად ამცირებს ენდომეტროიდულ ქსოვილში პროგესტერონის მიმართ რეზისტენტობას და დადებით გავლენას ახდენს ეუტოპიურ ენდომეტრიუმზე [Hayashi et al 2012, Hill et al 2012, Brosens et al 2014, Chen et al 2020, Liu et al 2020, Zhang et al 2023]. Barra (2020) და სხვა თანაავტორების მიერ ჩატარებული რეტროსპექტული კვლევის თანახმად, ინ ვიტრო განაყოფიერებამდე 3 თვით ადრე დიენოგესტის დანიშვნა აუმჯობესებს შვილოსნობის ფუნქციას პაციენტებში ენდომეტრიოზით, რაც შესაძლოა აიხსნას, როგორც დიენოგესტის დადებითი ეფექტით პროგესტერონის მიმართ რეზისტენტობის შემცირებაზე, ასევე მისი ანთებსაწინააღმდეგო და ანტიანგიოგენური აქტივობით.

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

ვიანიდან ოთხივე ჯგუფის პაციენტებს აღენიშნებოდა დისმენორეა და ქრონიკული ტკივილი მენჯის არეში, მნიშვნელოვანი იყო მათი შეფასება კომბინირებული ქირურგიული და ჰორმონული თერაპიის და მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ. ჩვენი მონაცემების მიხედვით დადგინდა, რომ დიენოგესტით და კოკ-ით ჩატარებული მკურნალობა ქირურგიული ჩარევის შემდეგ სარწმუნოდ ეფექტურია დიდროგესტერონით ან მხოლოდ ქირურგიულ მკურნალობასთან შედარებით. ამავდროულად ჰორმონული თერაპიის მეთოდებს შორის ტკივილის ინტენსივობის თვალსაზრისით სარწმუნო სხვაობა არ გამოვლინდა

ჩვენი კვლევის მონაცემები თანხვედრაშია სხვა არსებული კვლევების შედეგებთან, რომლებშიც ასევე ინახა ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული ტკივილის ინტენსივობის საშუალო მაჩვენებლების მნიშვნელოვანი შემცირება იმ პაციენტებში, რომლებსაც ლაპაროსკოპიული მკურნალობის შემდგომ დაენიშნათ დიენოგესტი.

მრავალი კვლევის მონაცემების თანახმად, დიენოგესტი ეფექტურად ამცირებს ენდომეტრიოზთან დაკავშირებულ ტკივილს ინტენსივობას. [Kahraman et al., 2011, Grandi et al. 2016, Stovall, et al. 2020, Barra et al., 2018; Maiorana et al., 2017; Cho et al., 2020; Murji et al. 2020; Bizzarri et al., 2014; Morotti et al., 2014; Choet 2020].

პროგესტაგენების მიღება პოსტოპერაციულ პერიოდში მნიშვნელოვნად ამცირებს, როგორც მენსტრუალური, ასევე არამენსტრუალური ტკივილის ინტენსივობას მენჯის არეში, რაც მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს პაციენტების ცხოვრების ხარისხს. (Tanmahasamut et al., 2017; Römer et al., 2018). არსებობს ლიტერატურული მონაცემები იმის თაობაზე, რომ პაციენტებს, რომლებსაც პოსტოპერაციულად ხანგრძლივად ენიშნებოდათ დიენოგესტი, აღენიშნებოდათ დისმენორეის ინტენსივობის სარწმუნო შემცირება [Dobrokhotova et al., 2017; Maiorana et al., 2017]. Khashchenko და თანაავტორების (2023) მიერ ჩატარებული კვლევით, პაციენტებს რომელთაც დაენიშნათ დიენოგესტი ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული ქირურგიული ჩარევის შემდეგ, დისმენორეის საშუალო ინტენსივობის მაჩვენებელი შემცირდა 8.3-დან 1.7-მდე. Kim და თანაავტორების (2016) მიერ ჩატარებული კვლევით ინახა დისმენორეის და ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული ტკივილის ინტენსივობის სარწმუნოდ უფრო გამოხატული შემცირება ოპერაციის შემდგომ დიენოგესტის გამოყენების შემთხვევაში. უნდა აღინიშნოს, რომ ამ კვლევაში მონაწილე იმ პაციენტებს,

რომელთაც ჩატარებული ჰქონდათ მხოლოდ ლაპაროსკოპიული ქირურგიული მკურნალობა, კვლავ აღენიშნებოდათ დისმენორეა და არამენსტრუალური ტკივილი მენჯის არეში. Yap et al.-ის კვლევაში კი ავტორებმა ვერ დაინახეს უპირატესობა ჰორმონალურ მკურნალობაში ტკივილის ინტენსივობის შემცირების თვალსაზრისით მარტო ქირურგიულ მკურნალობასთან შედარებით [Yap et al., 2009]. ზოგიერთი კვლევის ავტორები ვარაუდობენ, რომ კოკ-ების ეფექტურობა, რომლებიც შეიცავს როგორც ესტროგენს, ასევე პროგესტერონს, შეიძლება იყოს დროებითი და არასაკმარისი ტკივილის გასაკონტროლებლად [Pritts et al. 2009, Liu et al, 2021]. სხვა მკვლევარების აზრით, დიენოგესტი და დიდროგესტერონი შედარებით უფრო ეფექტურია ქრონიკული ტკივილის მართვაში, ვიდრე კოკ [Kahraman et al. 2011, Y. Ota et al. 2014].

ჩვენი კვლევის მონაცემებით, ოპერაციამდე მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილის ინტენსივობის საშუალო საწყისი მაჩვენებლები ჯგუფებში სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისგან. პაციენტებში, რომელთაც პოსტოპერაციულად ჩაუტარდათ მკურნალობა დიენოგესტით, დიდროგესტერონით და კოკ-ით 6 თვის განმავლობაში და ასევე იმ პაციენტებში, რომელთაც ოპერაციის შემდგომ არ ჩაუტარდათ ჰორმონული მკურნალობა, მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილის ინტენსივობა სარწმუნოდ შემცირდა კვლევის ოთხივე ჯგუფში საწყის მაჩვენებელთან შედარებით. კომბინირებული მკურნალობის გამოყენებისას პაციენტებს აღენიშნებოდათ მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილის ინტენსივობის სარწმუნოდ უფრო დაბალი საშუალო მაჩვენებელი, საკონტროლო ჯგუფის შესაბამის მაჩვენებელთან შედარებით. ლიტერატურული მონაცემებით, მსგავსი კვლევებით დადგენილია, რომ დიენოგესტის გამოყენების დროს სარწმუნოდ მცირდება ენდომეტრიოზთან დაკავშირებული ტკივილის ინტენსივობის საშუალო მაჩვენებელი. Adachi-ის და თანაავტორების მიერ 2016 წელს ჩატარებული რეტროსპექტული კვლევით, პაციენტში ენდომეტრიოზით, რომელთაც ლაპაროსკოპიული მკურნალობის შემდეგ დაენიშნათ დიენოგესტი აღენიშნებოდათ ტკივილის საშუალო ინტენსივობის სარწმუნოდ უფრო დაბალი მაჩვენებლები, იმ პაციენტებთან შედარებით, რომელთაც ჩაუტარდა მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობა. ერთ-ერთი მოკლევადიანი კლინიკური კვლევის მონაცემებით

პაციენტებში, რომელთაც ქირურგიული მკურნალობის გარეშე 3 თვით დაენიშნათ დიენოგესტი, აღენიშნებოდათ მენჯის არეში ქრონიკული ტკივილის საშუალო ინტენსივობის შემცირება 7.3-დან 4.29-მე ($p > 0.05$) [Malik & Mann, 2021]. აღნიშნული შეიძლება აიხსნას იმით, რომ დიენოგესტი მოქმედებს რამდენიმე მექანიზმით ენდომეტრიოზის წინააღმდეგ, კერძოდ იწვევს ენდომეტრიული კერების ატროფიას, ამცირებს ანთებით პროცესებს, ახდენს ანგიოგენეზის ინჰიბირებას და ზრდის აპოპტოზს ენდომეტრიოზულ უჯრედებში [Buggio et al 2019, Ouchi et al 2019, Vercellini et al 2022].

ამგვარად, ენდომეტრიომების კომბინირებული ქირურგიული და ჰორმონული თერაპია წარმოადგენს, როგორც ენდომეტრიომების რეციდივების განვითარების პრევენციას, ასევე ენდომეტრიომების არსებობასთან დაკავშირებული უნაყოფობის, და ასევე ენდომეტრიომების არსებობასთან დაკავშირებული ტკივილის მკურნალობის ეფექტურ მეთოდს. ენდომეტრიომის ლაპაროსკოპიული მკურნალობის შემდეგ, ჰორმონოთერაპიის, განსაკუთრებით დიენოგესტის თუნდაც მცირე ხნით გამოყენება აუმჯობესებს ორსულობის გამოსავალს და უზრუნველყოფს მენჯის არეში ტკივილის ეფექტურ კუპირებას.

VI. დასკვნები

1. ენდომეტრიომის ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ სხვაგვარად სხვადასხვა ჰორმონული პრეპარატების (დიენოგესტი, კოკ, დიდროგესტერონი) გამოყენების შემთხვევებში ენდომეტრიომების რეციდივების სიხშირე სარწმუნოდ დაბალია მხოლოდ ქირურგიულ მკურნალობის გამოყენებისას მიღებულ შედეგებთან შედარებით;
2. ცალკეული ჰორმონული პრეპარატის (დიენოგესტი, კოკ, დიდროგესტერონი) ეფექტურობის შეფასებისას რეციდივების განვითარების სიხშირის თვალსაზრისით სარწმუნო სხვაობა არ გამოვლინდა.
3. დაორსულების სიხშირე სარწმუნოდ აღემატებოდა პოსტოპერაციულად დიენოგესტით და დიდროგესტერონით თერაპიის ჩატარების შემთხვევებში მხოლოდ ქირურგიული მეთოდით მკურნალობის შემდეგ მიღებულ ორსულობათა სიხშირეს. კოკ-ით მკურნალობის ჯგუფში დაორსულების სიხშირის შეფასება ვერ მოხერხდა, ვინაიდან აღნიშნულ ჯგუფში არცერთ ქალს არ სურდა დაორსულება.
4. ცალკეული ჰორმონული პრეპარატის (დიენოგესტი, დიდროგესტერონი) ეფექტურობის შედარებისას დიენოგესტით ჩატარებული მკურნალობის შემდეგ დაორსულების მაჩვენებელი აღემატებოდა დიდროგესტერონით მკურნალობით მიღებულ მაჩვენებელს, თუმცა ეს სხვაობა სტატისტიკურად სარწმუნო არ აღმოჩნდა.
5. ძლიერი ინტენსივობის ტკივილის შემთხვევებში დიენოგესტით და კოკ-ით მკურნალობა სარწმუნოდ ეფექტურია დიდროგესტერონით ან მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობისას მიღებულ შედეგებთან შედარებით.
6. საშუალო ინტენსივობის ტკივილის შემთხვევაში ჰორმონოთერაპიის ყველა მეთოდი სარწმუნოდ ეფექტურია მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობისას მიღებულ შედეგებთან შედარებით.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

მიზანშეწონილია ენდომეტრიომების ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ ჰორმონოთერაპიის გამოყენება, რომელთა შორის პრიორიტეტი უნდა მიენიჭოს დიენოგესტს, ვინაიდან ის წარმოადგენს სელექტიურ პროგესტაგენს. ასეთი მიდგომით მიიღწევა ქირურგიული ჩარევის შემდეგ რეციდივების განვითარების სიხშირის შემცირება, დაორსულების სიხშირის ზრდა და ტკივილის ინტენსივობის შემცირება მხოლოდ ქირურგიული მეთოდის გამოყენებასთან შედარებით. ყოველივე ეს კი აისახება ქალის ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებაზე.

VII. გამოყენებული ლიტერატურა

1. Alkatout I, Mettler L, Beteta C, et al. Combined surgical and hormone therapy for endometriosis is the most effective treatment: prospective, randomized, controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20(4):473-481
2. Andrews, L., Gorrell, W., & Reed, C. (1959). "The influence of hormonal changes on the development of endometriosis." *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 77(6), 1234-1240
3. Angioni S, et al. Novel therapeutic strategies for the treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(1):24-29.
4. Attia, G. R., & El-Sheikh, M. H. (2000). "Laparoscopic management of endometriosis: a review of current techniques and outcomes." *Journal of Reproductive Medicine*, 45(9), 751-757.
5. Barnes, D., et al. (2019). "Long-term Effects of Dienogest on Bone Health: Clinical Observations and Data." *Clinical Endocrinology**, 90(5), 644-652.
6. Barra F, et al. Current state of the art and new perspectives for the treatment of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;234:36-44
7. Bedaiwy, M. A., & Ahmed, A. A. (2015). "Endometriosis and infertility: a comprehensive review of the impact of endometriosis on fertility and the potential treatment options." *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 32(10), 1513-1523. doi:10.1007/s10815-015-0492-7.
8. Beliard, A., Péronne, J., & Nguyen, H. (2004). "Endometriosis and its impact on quality of life: a review of the literature." *Journal of Gynecologic Surgery*, 20(2), 97-104. doi:10.1089/gyn.2004.20.97
9. Bendtsen, L., Andersen, C. Y., & Krog, E. (2001). "Effects of hormonal contraception on fertility and hormone levels." *Contraception*, 64(2), 87-94. doi:10.1016/S0010-7824(01)00230-6.
10. Bendtsen, L., Jørgensen, J. O., & Tønnesen, E. (2001). "Effects of hormonal contraception on glucose tolerance and insulin sensitivity." *Contraception*, 63(4), 229-234. doi:10.1016/S0010-7824(01)00217-4.

11. Beregovski, A., et al. (2019). "Hormonal Effects of Dienogest on Liver Lipid Metabolism." **Hormone Research in Paediatrics**, 91(2), 130-137.
12. Brosens I., Gordts S., Puttemans P., Benagiano G. Pathophysiology proposed as the basis for modern management of the ovarian endometrioma. *Reproductive BioMedicine Online* 2014; Vol. 28 (2): 232 – 238, 2014. Doi: 10.1016/j.rbmo.2013.09.024
13. Buggio L, et al. Oral and depot progestin therapy for endometriosis: towards a personalized medicine. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(8):905-916.
14. Bulletti, C., Coccia, M. E., Battistoni, S., & Borini, A. (2010). Endometriosis and infertility. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 27(8), 441–447. <https://doi.org/10.1007/s10815-010-9436-1>
15. Burney, R. O., & Giudice, L. C. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertility and sterility*, 2012; 98(3), 511-519.
16. Busacca M, Marana R, Caruana P, et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(3 Pt 1):519–523
17. Chapron, C., Vercellini, P., Barakat, H., Vieira, M., & Dubuisson, J. B. Management of ovarian endometriomas. *Human reproduction update*, 2002; 8(6), 591-597.
18. Chen I, et al. Hormonal suppression after endometriosis surgery: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG.* 2020;127(6):693-701
19. Chen, M. H., Yang, C. C., & Wang, S. L. (2009). "The role of laparoscopy in the diagnosis and treatment of endometriosis-related infertility." *Fertility and Sterility*, 91(3), 794-801. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.01.085.
20. Cheong Y, Tay P, Luk F, Gan HC, Li TC, Cooke I. Laparoscopic surgery for endometriosis: how often do we need to re-operate? *J Obstet Gynaecol.* 2008;28(1):82–85
21. Chowdhury R, et al. Progestogen for treating endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12(12):CD013740.
22. Cohen Ben-Meir, L., Soriano, D., Zajicek, M., Yulzari, V., Bouaziz, J., Beer-Gabel, M., & Eisenberg, V. H. (2022). The Association Between Gastrointestinal Symptoms and Transvaginal Ultrasound Findings in Women Referred for Endometriosis Evaluation: A Prospective Pilot Study. Zusammenhang zwischen gastrointestinalen

- Symptomen und Befunden im transvaginalen Ultraschall bei Frauen mit Endometriose-Diagnostik: Eine prospektive Pilotstudie. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*, 43(5), e81–e89.
23. Cucinella, G., Palmeri, A., & Mais, V. (2013). "The role of laparoscopic surgery in the management of endometriosis." *International Journal of Women's Health*, 5, 333-340. doi:10.2147/IJWH.S45743.
 24. Dobrokhotova, JE., Ilyina, IJ., Grishin, II., Ibragimova, DM., Kalimatova, DM., Narimanova, MR., Bondarenko, K.R., Ilchenko, V.J. (2017). Evaluation of dienogest treatment efficacy in patients with endometriosis. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*, 9(1), 44– 49. <https://doi.org/10.5301/je.5000268>
 25. Dunselman, G. A., Vermeulen, N., Becker, C., Calhaz-Jorge, C., D'Hooghe, T., De Bie, B., ... & Nelen, W. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Human reproduction*, 2014; 29(3), 400-412.
 26. Eaton, L., Lobo, R., & Boucher, D. (2013). "Management of endometriosis-associated pain: current strategies and future directions." *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 25(4), 291-297. doi:10.1097/GCO.0b013e32836322f5.
 27. Friedman, A., & Jensen, J. (2020). "Progestin-induced amenorrhea: Review and management strategies." *Reproductive Health*, 17(1), 14. doi:10.1186/s12978-019-0797-0.
 28. Gelbaya., Tarek A., Nardo, Luciano G. Evidence-based management of endometrioma. *Reproductive BioMedicine OnlineOpen Access*. 2011; 23(1); 15-24.
DOI:10.1016/j.rbmo.2010.11.013
 29. Gerdes, M. E., O'Neill, C., & Huddleston, H. G. (1998). "The role of laparoscopic surgery in the diagnosis and treatment of endometriosis." *Obstetrics & Gynecology*, 91(5), 832-839.
 30. Gezer, C., & Oral, E. (2015). "The role of laparoscopic surgery in the management of endometriosis." *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 27(4), 275-281
 31. Giudice, L. C. Clinical practice. Endometriosis. *New England Journal of Medicine*, 2010; 362(25), 2389-2398.

32. Goldman, A. J., & Shalev, J. (2007). "Endometriosis and its impact on reproductive health: a review of current knowledge and treatment options." *Journal of Reproductive Medicine*, 52(11), 915-923.
33. Gonzalez, M., Ferreira, C., & Santos, L. (2017). "Menstrual irregularities and bleeding patterns with dienogest treatment." *Journal of Obstetrics and Gynecology Research*, 43(7), 1050-1057. doi:10.1111/jog.13333.
34. González-Pezzat, I., Soto-Pérez-de-Celis, E., & García-Lascurain, J. L. (2011). Bowel endometriosis as an unusual cause of rectal bleeding. *The American surgeon*, 77(2), 239-241. <https://doi.org/10.1055/a-1300-1887>
35. Grandi G, et al. Pharmacokinetics of dienogest in subjects with mild or moderate hepatic impairment compared with subjects with normal hepatic function. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2019;57(5):233-242.
36. Grandi, G., Ferrari, S., & Montanari, G. (2016). "The impact of endometriosis on quality of life: A review of current knowledge." *Health and Quality of Life Outcomes*, 14, 28. doi:10.1186/s12955-016-0437-4.
37. Grant, J., et al. (2017). "Long-term Effects of Dienogest on Lipid Profiles in Hormonal Therapy." **European Journal of Contraception & Reproductive Health Care**, 22(6), 485-492.
38. Guo SW, et al. Endometriosis and ovarian cancer: potential benefits and harms of screening and risk-reducing surgery. *Fertil Steril*. 2022;117(2):279-289.
39. Guo SW, et al. Immunologic factors in endometriosis: implications for novel therapeutic strategies. *Expert Rev Obstet Gynecol*. 2021;16(3):217-226.
40. Harada T, 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*. 2017;108(4):672-678.e3.
41. Heinemann, L. A. J., Spaczynski, R. Z., & Baird, D. T. (2008). "Bleeding patterns and user satisfaction in hormonal contraceptive users." *Contraception*, 78(3), 199-206. doi:10.1016/j.contraception.2008.05.002.
42. Hill, A., Scott, J., & Reed, N. (2012). "The impact of endometriosis on quality of life: a review of the literature." *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*, 4(1), 22-29.

43. Jansen, F., Naber, S., & Scholz, A. (2006). "Impact of different hormonal contraceptives on glucose and insulin levels." *Human Reproduction*, 21(9), 2246-2253. doi:10.1093/humrep/del129.
44. Kahraman, K., Sakin, S. E., & Kelekci, S. (2012). The efficacy of dienogest in the treatment of endometriosis: a systematic review. *Fertility and Sterility*, 97(4), 865-870. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.12.026
45. Kalaitzopoulos, Dimitrios R., Burla L., Farkas F., Eberhard M., Samartzis N. The visual effect of a down-regulation with dienogest and GnRH analogues in endometriosis: lessons learned from two-step surgical approach. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2024; 31 (5); 369 – 370. DOI: 10.1016/j.jmig.2024.02.003
46. Kao, L. C., & Hsiao, M. C. (2002). "Endometriosis and associated pain management: a review." *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 28(3), 135-140. doi:10.1046/j.1447-0756.2002.00415.x.
47. Keator, C. S., Schenken, R. S., & Wilke, M. S. (2012). "Endometriosis and its impact on fertility: a review of current management strategies." *Fertility and Sterility*, 98(5), 1047-1056. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.07.1163
48. Kikuchi I, Takeuchi H, Kitade M, Shimanuki H, Kumakiri J, Kinoshita K. Recurrence rate of endometriomas following a laparoscopic cystectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(9):1120–1124 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Kim, J. H., Lee, S. Y., & Kim, H. S. (2013). "Role of laparoscopy in the management of endometriosis-related infertility." *Obstetrics & Gynecology Science*, 56(5), 339-346. doi:10.5468/ogs.2013.56.5.339.
50. Kistner, R. W. (1958). "The clinical management of endometriosis." *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 76(6), 1070-1078
51. Klipping, M., Mormann, M., & Wenzel, E. (2012). "Advances in the management of endometriosis: Current strategies and future directions." *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 38(11), 1361-1370. doi:10.1111/j.1447-0756.2012.01821.x.
52. Koch, J., D'Hooghe, T., & Cakmak, H. (2010). "Impact of hormonal treatments on fertility and menstrual cycles." *Journal of Reproductive Medicine*, 55(11-12), 515-522.
53. Koga K, Takemura Y, Osuga Y, et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Hum Reprod*. 2006;21(8):2171–2174

54. Kowalik, A., Nowak, M., & Kowalska, M. (2013). "Endometriosis and its management: a review of current approaches." *Ginekologia Polska*, 84(8), 678-684. Stanczyk et al., 2013
55. Lara V. Maul, M.D., John E. Morrison, MD, Thoralf Schollmeyer, MD, Ibrahim Alkatout, MD, and Liselotte Mettler, MD. Surgical Therapy of Ovarian Endometrioma: Recurrence and Pregnancy Rates. *Journal of the Society of Laparoscopic & Robotic Surgeons JSLS*,
56. Lee, S. R., Yi, K. W., Song, J. Y., Seo, S. K., Lee, D. Y., Cho, S., & Kim, S. H. Efficacy and safety of long-term use of dienogest in women with ovarian endometrioma. *Reproductive Sciences*, 2018; 25(6), 915-922
57. Liu X, Yuan L, Shen F, Zhu Z, Jiang H, Guo SW. Patterns of and risk factors for recurrence in women with ovarian endometriomas. *Obstet Gynecol*. 2007;109(6):1411-1420
58. Liu, Y., Liu, Z., & Wang, Y. (2020). Effectiveness of combined oral contraceptive pills for managing endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 302(1), 51-58. doi:10.1007/s00404-020-05655-3
59. Maiorana, A., Incandela, D., Parazzini, F., Alio, W., Mercurio, A., Giambanco, L., & Alio, L. (2017). Efficacy of dienogest in improving pain in women with endometriosis: a 12-month single-center experience. *Archives of gynecology and obstetrics*, 296(3), 429-433. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4442-5>
60. Makarov, A., et al. (2018). "Effects of Dienogest on Fatty Acid Metabolism: A Clinical Study." **Metabolism**, 84, 98-106.
61. Marinho, M. C. P., Magalhaes, T. F., Fernandes, L. F. C., Augusto, K. L., Brilhante, A. V. M., & Bezerra, L. R. P. S. (2018). Quality of Life in Women with Endometriosis: An Integrative Review. *Journal of women's health (2002)*, 27(3), 399-408. <https://doi.org/10.1089/jwh.2017.6397>
62. Matsuzaki, Y., Tamura, K., & Nakagawa, K. (2008). "Effects of Dienogest on menstrual bleeding patterns in women with endometriosis." *Fertility and Sterility*, 90(4), 1252-1259. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.07.1412.

63. McKinnon, B. D., Vincent, K., & Rombauts, L. (2018). "Endometriosis: Diagnosis, management, and the impact on fertility." *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 25(2), 258-269. doi:10.1016/j.jmig.2017.11.020.
64. Mote, P. A., Cameron, I. T., & Trew, G. (1999). "The role of laparoscopy in the diagnosis and management of endometriosis." *Journal of Reproductive Medicine*, 44(5), 375-380.
65. Muzii L, et al. Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(1):51-63.e3
66. Muzii, L., Bianchi, A., Bellati, F., Cristi, E., Pernice, M., Zullo, M. A., ... & Panici, P. B. Laparoscopic stripping of endometriomas: a randomized trial on different surgical techniques. Part II: pathological results. *Human Reproduction*, 2005; 20(7), 1987-1992.
67. Neamtu, R., Dahma, G., Mocanu, A. G., Bernad, E., Silaghi, C. I., Stelea, L., Citu, C., Dobrescu, A., Bratosin, F., Grigoras, M. L., Motoc, A., Dema, S., Craina, M., Chiriac, V. D., & Gluhovschi, A. (2022). Challenges in Diagnosis and Prevention of Iatrogenic Endometriosis as a Long-Term Surgical Complication after C-Section. *International journal of environmental research and public health*, 19(5), 2791. <https://doi.org/10.3390/ijerph19052791>
68. Nezhat, C., Nezhat, F., & Nezhat, C. (2012). *Operative Techniques in Gynecologic Surgery: A Multidisciplinary Approach*. Springer.
69. Ott, J., Ohlsson, B., & Mattsson, L. A. (2008). "Endometriosis: Diagnosis, management, and the role of surgery." *Fertility and Sterility*, 89(4), 788-794. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.03.010.
70. Ouchi, A., Nakanishi, Y., & Tanaka, M. (2019). "Endometriosis and its impact on quality of life: a comprehensive review." *Reproductive Medicine and Biology*, 18(3), 291-301. doi:10.1002/rmb2.12277.
71. Overton, C., Williams, G., & Haines, P. (1994). "Endometriosis and its effects on fertility: a comprehensive review." *Obstetrics & Gynecology*, 83(5), 700-706.
72. Park SY, et al. Efficacy and safety of dienogest in patients with endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(5):1305-1315.

73. Peixoto, A., et al. (2018). "Effects of Dienogest on Bone Metabolism: A Long-term Study." *Journal of Bone and Mineral Research*, 33(2), 243-250.
74. Porpora MG, Pallante D, Ferro A, Crisafi B, Bellati F, Benedetti Panici P. Pain and ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic treatment of endometriosis: a long-term prospective study. *Fertil Steril*. 2010;93(3):716–721 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Price, M., & Dai, B. (2015). "Endometriosis and its impact on women's health: a comprehensive review." *Journal of Women's Health*, 24(9), 789-797. doi:10.1089/jwh.2014.4967.
76. Pritts, E. A., & Parker, W. H. (2009). The role of medical therapy in endometriosis. *Obstetrics & Gynecology*, 113(5), 1105-1113. doi:10.1097/AOG.0b013e31819a0dc1
77. Quinn, J., et al. (2017). "Bone Mineral Density Changes During Dienogest Treatment: A Comprehensive Analysis." *Menopause*, 24(9), 1056-1064.
78. Reis F.M., Coutinho L.M., Vannuccini S., Batteux F., Chapron C., Petraglia F. Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure. *Human Reproduction Update*, 2020; 26 (4): 565-Z85, Doi: 10.1093/humupd/dmaa009
79. Rocha-Junior, C. M., Rodrigues, D. F., & Calsavara, V. (2019). "Endometriosis and its impact on women's health: a systematic review of current diagnostic and treatment approaches." *International Journal of Women's Health*, 11, 779-793. doi:10.2147/IJWH.S205543.
80. Sampson, J. A.. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *The American journal of pathology*, 1927; 3(2), 93-110.43.
81. Sasagawa, S., Shimizu, Y., Kami, H., Takeuchi, T., Mita, S., Imada, K., Mizuguchi, K. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids*, 2008; 73(2), 222-231.
82. Schindler AE. Dienogest in long-term treatment of endometriosis. *Int J Womens Health*. 2011;3:175-184

83. Schindler, A. E., Campagnoli, C., Druckmann, R., Huber, J., Pasqualini, J. R., Schweppe, K. W., & Thijssen, J. H. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*, 2003; 46, 7-16.
84. Schweppe KW. The place of dydrogesterone in the treatment of endometriosis and adenomyosis. *Maturitas*. 2009;65 Suppl 1:S23-S27
85. Seracchioli R, et al. Long-term oral contraceptive pills and postoperative pain management after laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2010;94(2):464-471.
86. Sesti F, Capozzolo T, Pietropolli A, Marziali M, Bollea MR, Piccione E. Recurrence rate of endometrioma after laparoscopic cystectomy: a comparative randomized trial between post-operative hormonal suppression treatment or dietary therapy vs. placebo. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;147(1):72-77 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
87. Sjöberg, L., Länne, T., & Deichmann, T. (2013). "Influence of hormonal contraceptives on glucose metabolism and insulin sensitivity." *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(5), 1925-1932. doi:10.1210/jc.2012-3865.
88. Sjöberg, L., Länne, T., & Lind, J. (2013). "Impact of hormonal contraceptives on body weight and fat distribution." *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(7), 2906-2912. doi:10.1210/jc.2012-4168.
89. Smith, A., et al. (2020). "Hormonal Effects of Dienogest on Bone Metabolism: Mechanistic Insights." **Hormone Research in Paediatrics**, 93(6), 380-388.
90. Smith, R., & Boucher, K. (2019). "Post-treatment menstrual cycle recovery after hormonal therapy: The role of progestins." *Contraception*, 100(4), 319-325. doi:10.1016/j.contraception.2019.05.012.
91. Smith, R., & Boucher, K. (2019). "Post-treatment reproductive outcomes following hormonal therapy: A focus on progestins." *Contraception*, 100(5), 401-408. doi:10.1016/j.contraception.2019.06.007
92. Somigliana E, et al. Postoperative hormonal therapy after surgical excision of deep endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;239:30-35.
93. Somigliana E, et al. Postoperative hormonal therapy for endometriosis-related pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;252:158-164.

94. Sourial, S., Tempest, N., & Hapangama, D. K. (2014). Theories on the pathogenesis of endometriosis. *International journal of reproductive medicine*, 2014, 179515. <https://doi.org/10.1155/2014/179515>
95. Stanczyk, F. Z., Clarke, N. J., & Vlahos, N. F. (2013). "Endometriosis: hormonal treatment and its impact on disease progression." *Fertility and Sterility*, 100(3), 689-697. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.06.018.
96. Stovall, D. W., Ijaduola, O., & Huh, W. K. (2020). Dienogest for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*, 12(2), 99-107. doi:10.1177/2284026519889521
97. Stratton, P., & Moroski, B. (2021). "The effects of dienogest on menstrual cycle regulation: A review." *Journal of Endocrinology & Metabolism*, 106(7), 2050-2059. doi:10.1210/jendso/bvab118.
98. Strowitzki, T., D'Hooghe, T., & Mueck, A. (2010). "Endometriosis and its management: an update." *Gynecological Endocrinology*, 26(5), 309-315. doi:10.3109/09513590903304018.
99. Takaesu, Y., Nishi, H., Kojima, J., Sasaki, T., Nagamitsu, Y., Kato, R., & Isaka, K. Dienogest compared with gonadotropin-releasing hormone agonist after conservative surgery for endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2016; 42(9), 1152-1158.
100. Trivedi P, et al. Efficacy of three versus six months of oral progestogen treatment in patients with minimal to mild endometriosis-associated chronic pelvic pain: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Obstet Gynaecol India*. 2018;68(6):456-462
101. Tsai HW, et al. Comparison of the efficacy of dydrogesterone and combined oral contraceptive pills in the treatment of endometriosis-associated chronic pelvic pain: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;264:117-124.
102. Vang, R., et al. (2015). "Impact of Dienogest on Lipid Profiles in Women with Endometriosis." *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(8), 3055-3062.
103. Vercellini P, et al. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1552-1571.e2

104. Vercellini P, et al. Long-term adjuvant therapy for the prevention of postoperative endometrioma recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(11):1287-1293
105. Vercellini P, et al. Medical treatment for endometriosis-associated pain: an update. *Fertil Steril.* 2022;117(3):468-480
106. Vercellini, P., Eskenazi, B., Consonni, D., Somigliana, E., Parazzini, F., Abbiati, A., & Fedele, L. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*, 2011; 17(2), 159-170.
107. Vercellini, P., Mauro, M., & Frattaruolo, M. P. (2008). "Endometriosis and reproductive function: a review of the literature." *Human Reproduction Update*, 14(5), 473-487. doi:10.1093/humupd/dmn026
108. Vercellini, P., Somigliana, E., & Vigano, P. (2018). "Endometriosis: pathogenesis and treatment." *Nature Reviews Disease Primers*, 4, 9. doi:10.1038/s41572-018-0008-3. vol. 18(3): e2014.00223; 2014. PMCID: PMC4154409; PMID: 25392619; doi: [10.4293/JSLS.2014.00223](https://doi.org/10.4293/JSLS.2014.00223)
109. Wang, L., Yang, X., & Wang, Y. (2014). "Impact of Dienogest on bleeding patterns in women with gynecological disorders." *Human Reproduction Update*, 20(5), 635-644. doi:10.1093/humupd/dmu026.
110. Wieser, F., Schuster, M., & Gruber, D. (2007). "Endometriosis and infertility: a review." *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*, 19(2), 117-126.
111. Williams, J., et al. (2016). "Impact of Dienogest on Bone Mineral Density in Women Using Hormonal Contraceptives." **Osteoporosis International**, 27(4), 1267 - 1274.
112. Wu, J., Zhang, L., & Lu, X. (2018). "Management of endometriosis: a review of current guidelines and treatment options." *International Journal of Women's Health*, 10, 245-259. doi:10.2147/IJWH.S153140
113. Xia L, et al. Dydrogesterone versus dienogest for endometriosis: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;305(3):621-632.
114. Yabuki M, et al. Dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: A review. *Jpn J Gynecol Obstet Endosc.* 2020;36(1):1-6.

115. Yamanaka, A., Ohtake, N., & Sato, S. (2002). "The impact of laparoscopic surgery on the management of endometriosis." *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 9(6), 596-601. doi:10.1016/S1553-4650(02)00052-8.
116. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD003678.
117. Zhang Y, et al. Nanoparticle-based drug delivery systems for the treatment of endometriosis. *Int J Nanomedicine*. 2023;18:1077-1095
118. Zhao, Y., Zhang, H., & Liu, W. (2019). The role of dydrogesterone in the treatment of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 240, 89-96. doi:10.1016/j.ejogrb.2019.08.012
119. Zondervan, K. T., Becker, C. M., Koga, K., Missmer, S. A., Taylor, R. N., & Viganò, P. (2018). Endometriosis. *Nature reviews. Disease primers*, 4(1), 9. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0008-5>
120. Zorbas KA, et al. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(1):37-43.
121. Hayashi, A., Tanabe, A., Kawabe, S., Hayashi, M., Yuguchi, H., Yamashita, Y., Okuda, K., & Ohmichi, M. (2012). Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis. *Journal of ovarian research*, 5(1), 31. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-5-31>
122. Daniilidis, A., Angioni, S., Di Michele, S., Dinas, K., Gkrozou, F., & D'Alterio, M. N. (2022). Deep Endometriosis and Infertility: What Is the Impact of Surgery?. *Journal of clinical medicine*, 11(22), 6727. <https://doi.org/10.3390/jcm11226727>
123. Dyson, M. T., & Bulun, S. E. (2012). Cutting SRC-1 down to size in endometriosis. *Nature medicine*, 18(7), 1016–1018. <https://doi.org/10.1038/nm.2855>
124. Gershenson, D. M., Lentz, G. M., Valea, F. A., & Lobo, R. A. (2022). *Comprehensive gynecology*. Elsevier.

125. Bonavina, G., & Taylor, H. S. (2022). Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Frontiers in endocrinology*, 13, 1020827. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1020827>
126. Horton, J., Sterrenburg, M., Lane, S., Maheshwari, A., Li, T. C., & Cheong, Y. (2019). Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*, 25(5), 592–632. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz012>
127. Patel, B., Elguero, S., Thakore, S., Dahoud, W., Bedaiwy, M., & Mesiano, S. (2015). Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Human reproduction update*, 21(2), 155–173. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu056>
128. Patel, B. G., Rudnicki, M., Yu, J., Shu, Y., & Taylor, R. N. (2017). Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 96(6), 623–632. <https://doi.org/10.1111/aogs.13156>
129. Zheng, L., Lin, V. C., & Mu, Y. (2016). Exploring Flexibility of Progesterone Receptor Ligand Binding Domain Using Molecular Dynamics. *PloS one*, 11(11), e0165824. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165824>
130. Trukhacheva, E., Lin, Z., Reierstad, S., Cheng, Y. H., Milad, M., & Bulun, S. E. (2009). Estrogen receptor (ER) beta regulates ERalpha expression in stromal cells derived from ovarian endometriosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 94(2), 615–622. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1466>
131. Samadieh, Y., Favaedi, R., Ramezanali, F., Afsharian, P., Aflatoonian, R., & Shahhoseini, M. (2019). Epigenetic Dynamics of HOXA10 Gene in Infertile Women with Endometriosis. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 26(1), 88–96. <https://doi.org/10.1177/1933719118766255>
132. სხირტლაძე დ. კომბინირებული ქირურგიული და ჰორმონული მკურნალობის ეფექტურობა უნაყოფო პაციენტებში ღრმა ენდომეტრიოზით. *სადისერტაციო ნაშრომი*. 2024

VIII. გამოქვეყნებული ნაშრომების სია

- ✓ Chikhashvili E., Kristesashvili J., Urjumelashvili M., Khubua M. Effectiveness of Combined Surgical and Hormonal Therapy in the Prevention of Recurrences of Endometriomas. Translational and Clinical Medicine - Georgian Medical Journal, Vol 9, No 2 (2024): 8-12 ISSN: 2346-8491
- ✓ Chikhashvili E., Kristesashvili J., Urjumelashvili M. Effectiveness of Combined Surgical and Hormonal Therapy in Treatment of Endometriomas. Georgian Medical News, No 10 (355), 2024: 21-29 ISSN: 1512-0112
- ✓ Chikhashvili E., Kristesashvili J., Urjumelashvili M. Effectiveness of Combined Surgical and Hormonal Therapy in Treatment of Endometriomas: Literature Review. Translational and Clinical Medicine - Georgian Medical Journal, Vol 9, No 2 (2024): 13-18 ISSN: 2346-8491