

Etjopatogeneza endometriozy – geny czy środowisko?

- Przegląd aktualnych doniesień oraz poglądów na temat etiologii i mechanizmów rozwojowych endometriozy
- Wpływ ksenobiotyków, diety, stylu życia i mikrobiomu oraz ogólnie czynników środowiskowych działających na różnych etapach rozwoju człowieka na pojawienie się i rozwój endometriozy
- Genetyczne podłoże endometriozy, czyli rola dziedzicznych polimorfizmów genetycznych i mutacji somatycznych
- Uwarunkowania genetyczne i epigenetyczne endometriozy a wpływ czynników środowiskowych na rozwój tej choroby – omówienie zależności



dr n. med.
Radosław B. Maksym¹



prof. dr hab. n. med.
Włodzimierz Baranowski²

¹Zakład Zdrowia Prokreacyjnego, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego; Centrum Medyczne „Żelazna” w Warszawie

²Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Definicja endometriozy zakładająca obecność tkanki zbliżonej do endometrium poza jamą macicy nie oddaje złożonego charakteru tego nadal tajemniczego schorzenia, gdyż nie uwzględnia zróżnicowanych typów choroby, objawów oraz patogennych mechanizmów obserwowanych u różnych pacjentek. Zmiany ektopowe stwierdzane są nawet u 10% kobiet w wieku rozrodczym i u 50% nieplodnych pacjentek, jednak wyraźne objawy choroby obserwuje się dużo rzadziej. Najcięższe manifestacje wiążą się z głębokim upośledzeniem jakości życia (w tym wykonywania pracy zawodowej) oraz uniemożliwieniem prokreacji¹. Mimo że endometrioza charakteryzuje się szerokim spektrum objawów, zauważono, że zmiany typowe i subtelne częściej wiążą się z zaburzeniami płodności, z kolei głębokie wywołują głównie zespół bólowy. Wiele spośród wczesnych implantów ulega samoistnemu lub indukowanemu przez środowisko wchłonięciu bądź inaktywacji, jednak niektóre ogniska są podłożem ciężkiego i trudnego do leczenia zespołu chorobowego. Nie ma natomiast dowodów na to, że endometrioza jest w każdym przypadku chorobą postępującą, jak również nie jest pewne, czy bardziej zaawansowane stadia są skutkiem zaostrenia zmian mniej nasilonych. Niektórzy autorzy stawiają również wyraźną granicę między subtelnymi, skąpoobjawowymi zmianami ektopowymi a endometriozą jako chorobą^{2,3}. Zmienny przebieg, rozmaite objawy oraz różnice w odpowiedzi na leczenie można tłumaczyć zróżnicowaniem nasilenia czynników związanych z powstawaniem i pogłębieniem się schorzenia. Dokładne poznanie etiopatogenezy endometriozy pozwoliłoby na wypracowanie efektywnych strategii wczesnej diagnostyki i leczenia choroby w różnych stadiach, a także zapobiegania jej rozwojowi.

Endometriozę opisano po raz pierwszy ponad 100 lat temu. Od tego czasu schorzenie to jest przedmiotem badań, opublikowano wiele, niejednokrotnie sprzecznych, hipotez na temat mechanizmu powstawania zmian ektopowych. Rodzinne występowanie tej choroby, szczególnie wśród bliźniąt jednojajowych, świadczy o istotnym czynniku dziedzicznym. Opisano też szereg czynników środowiskowych i cywilizacyjnych związanych z rozwojem tego schorzenia. Rozważa się istnienie krytycznych okien czasowych, w których działanie czynników sprawczych jest szczególnie istotne¹. Pierwsze objawy endometriozy zwykle rejestrowane są w okresie dojrzewania i wczesnej młodości, lecz diagnoza najczęściej stawiana jest z wieloletnim opóźnieniem. Liczne układowe zaburzenia i powikłania wywołane tą chorobą mogą się rozwijać przez wiele lat jej trwania. Wydaje się, że niektóre procesy, takie jak zaburzenia immunologiczne związane z zaburzoną fagocytozą fragmentów endometrium zawleczonych na drodze wstecznej menstruacji oraz lokalna hipoksja⁴, mogą mieć związek z fazą inicjacji. Prześledzenie naturalnej historii rozwoju endometriozy utrudnia fakt, że jednoznaczne rozpoznanie tego schorzenia i jego charakteru jest możliwe jedynie za pomocą wysoce inwazyjnego badania, jakim jest laparoscopia. Dodatkowo brakuje jednej, kompleksowej klasyfikacji uwzględniającej wszystkie aspekty choroby u danej pacjentki. Powszechnie stosowany podział opracowany przez American Society for Reproductive Medicine (ASRM) odnosi się głównie do problemów rozrodu i uwydatnia obecność zmian w jajnikach, natomiast w sposób bardzo ograniczony odzwierciedla występowanie zmian głębokich, stopień

nasilenia dolegliwości bólowych oraz możliwość progresji i pooperacyjnej wznowy choroby. Wyżej wskazana złożoność endometriozy powoduje, że nadal brakuje dowodów na istnienie poszczególnych czynników inicjujących tę patologię i prowadzących do jej rozwoju, a także konsensusu co do ich znaczenia¹. Poniżej przedstawione zostaną aktualne dane i poglądy na temat etiopatogenezy endometriozy.

Czynniki środowiskowe

Czynniki działające na etapie prenatalnym

Wczesne zmiany ektopowe przypuszczalnie pojawiają się już w okresie prenatalnym. Na tym etapie mogą się kształtować predyspozycje do rozwoju ognisk w późniejszych okresach życia. Uważa się, że w przeciwieństwie do zewnętrznych części miometrium zarówno endometrium, jak i strefa łącząca (JZ – junctional zone) endometrium z miometrium wywodzą się od fuzji przewodów przyśródniczkowych (Müllera). Postuluje się, że pierwotne komórki macierzyste endometrium mogą najpierw migrować do przewodów przyśródniczkowych z endodermy pęcherzyka żółtkowego. Narażenie na czynniki zaburzające migrację prekursorów komórek endometrialnych i fuzję przewodów przyśródniczkowych stanowiłoby jedną z przyczyn endometriozy. Wśród genów, których ekspresja ulega zaburzeniu zarówno w procesie organogenezy, jak i w przebiegu endometriozy, wymienia się *WNT* oraz homeotyczny gen *HOXA10*.

W badaniach epidemiologicznych wykazano związek endometriozy z: małą urodzeniową masą ciała, hipotrofią płodową, wcześniactwem, stanem przedrzucawkowym oraz z płodową ekspozycją na dietylostylbesterol (DES) i dym papierosowy^{5,1}. Uznany markerem wpływu substancji rozprzegających osie hormonalne w okresie płodowym jest skrócenie odległości odbytniczko-genitalnej (AGD – anogenital distance), mierzonej od brzoгу odbytu do spoidła tylnego warg sromowych, która okazuje się zdecydowanie zmniejszona u pacjentek z endometriozą głęboko naciekającą (DIE – deep infiltrating endometriosis). Z zaprezentowanych danych wynika, że mediana AGD u chorych na DIE wynosiła około 19 mm w przeciwieństwie do 27 mm u zdrowych kobiet, a AGD rzędu 20 mm wiąże się z ponad 15-krotnie większym ryzykiem rozwoju DIE⁶. Ekspozycje prenatalne, w tym duże stężenia estrogenów, sprzyjają leworęczności, która występuje ponad 2,5 razy częściej u pacjentek z endometriozą. Ze względów metodologicznych przeprowadzenie dokładniejszych badań epidemiologicznych jest utrudnione, lecz przypuszcza się, że również inne ksenobiotyki o aktywności hormonów lub czynników rozprzegających osie hormonalne mogą w ten sam sposób brać udział w rozwoju endometriozy. Choć brakuje jednoznacznych dowodów, hipoteza ta jest bardzo prawdopodobna, gdyż analogiczne mechanizmy wiążące rosnący poziom zanieczyszczeń środowiska z zaburzeniami rozwojowymi zostały udowodnione w odniesieniu do występowania zespołu dysgenезji jąder (TDS – testicular dysgenesis syndrome), wnetrostwa i raka jądra⁶.

Czynniki działające w okresie rozwojowym i dorosłości

Pierwsze objawy endometriozy obserwowane są z reguły w ciągu kilku lat po rozpoczęciu miesiączkowania, a mimo

to diagnoza stawiana jest z wieloletnim opóźnieniem. Dolegliwości sugerujące to schorzenie wyjątkowo pojawiają się w późniejszym wieku. Udowodniono, że pacjentki w okresie noworodkowym i niemowlęcym częściej były karmione mieszankami sojowymi zamiast mlekiem matki. Dobrze udokumentowanym czynnikiem ryzyka rozwoju endometriozy jest wczesny wiek pierwszej miesiączki (menarche), co wiąże się z przebyciem większej liczby menstruacji dla danego wieku kalendarzowego¹. Uważa się, że część szczególnie agresywnych zmian może być wywołana krwawieniem macicznym u noworodków (tzw. miesiączka noworodków), które w postaci jawnej lub wstecznej miesiączki obserwuje się u około 30% dzieci. Wystąpieniu krwawienia u noworodków płci żeńskiej sprzyjają wspomniane uprzednio hipotrofia płodowa i stan przedrzucawkowy². Powstawaniu endometriozy poza wczesną menarche wydaje się sprzyjać długi okres bezowulacyjnych cykli jednofazowych przed ustabilizowaniem się osi podwzgórze–przysadka–jajniki⁷. Postuluje się także, że czynnikami patognomicznymi mogą być: zwężenie kanału szyjki macicy (średnica <2 mm), nadwrażliwość na światło słoneczne i obecność znamion barwnikowych, często obserwowane u kobiet z endometriozą. Nie ma pewności, czy inne czynniki wiążące się statystycznie z endometriozą pozostają w związku przyczynowo-skutkowym z tą chorobą. W pojedynczych obserwacjach wskazuje się na większy odsetek kobiet molestowanych i zaniedbywanych w dzieciństwie wśród pacjentek operowanych z powodu endometriozy. Zauważono asocjacje tego schorzenia: ze skróceniem cykli miesięcznych (ze szczególnym uwzględnieniem fazy folikularnej), zwiększeniem objętości krwawienia miesięczkowego, z intensywnymi ćwiczeniami fizycznymi, małą masą ciała i wysokim wzrostem (niski wskaźnik masy ciała [BMI – body mass index]), małym obwodem w talii w stosunku do obwodu bioder (WHR – waist-hip ratio) oraz małą liczbą odbytych porodów. Zmniejszenie się WHR poniżej 0,6 wiązało się w analizowanym materiale z 3-krotnym zwiększeniem się prawdopodobieństwa wystąpienia endometriozy. Dodatkowo obserwuje się związek między ryzykiem rozwoju choroby a skróceniem okresu laktacji lub całkowitą rezygnacją z karmienia piersią¹.

Brakuje dostatecznej ilości danych na temat powiązań przyczynowo-skutkowych tłumaczących występowanie chorób współistniejących z endometriozą. Jak dotąd najlepiej udokumentowano wzrost ryzyka zachorowania na raka jajnika (o ponad 40%) u kobiet z dodatnim wywiadem w kierunku endometriozy. Skąpe dane dotyczą współwystępowania innych nowotworów: czerniaka, chłoniaka nieziarniczego, raka tarczycy i raka trzonu macicy¹. Wśród pacjentek operowanych z powodu różnych form endometriozy u ponad 20% z nich stwierdza się obecność klinicznej adenomiozy, która występuje nawet u połowy chorych z DIE. Dokładna analiza morfologiczna z użyciem rezonansu magnetycznego pozwala na potwierdzenie subtelnej adenomiozy nawet u ponad 90% kobiet z endometriozą⁷. Częściej również u tych pacjentek rozpoznaje się mięśniaki macicy. W grupie tej odnotowuje się znaczenie podwyższoną zapadalność na choroby autoimmunologiczne oraz celiakię⁸, często przebiegającą w sposób skąpopojawowy lub stwierdza się jedynie genetyczną do niej skłonność. Udowodniono współwystępowanie, czasem wielokrotnie zwiększone, endometriozy z: toczniem układowym

(SLE – systemic lupus erythematosus), zespołem Sjögrena (SS – Sjögren syndrome), reumatoidalnym zapaleniem stawów (RA – rheumatoid arthritis), autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy (AZT), stwardnieniem rozsianym (SM – sclerosis multiplex), chorobą Addisona i nieswoistymi zapaleniami jelit (IBD – inflammatory bowel diseases). Choć nie ma przekonujących danych o możliwym mechanizmie przyczynowo-skutkowym łączącym te patologie z endometriozą lub o wspólnej przyczynie leżącej u podłoża tych zaburzeń, to jednak postuluje się, że dysregulacja immunologiczna ma związek z wytwarzaniem się niszy immunologicznej pozwalającej na powstawanie i progresję zmian typowych dla endometriozy⁹.

Interesujący jest udział układu nerwowego w patogenezie endometriozy. U chorych opisuje się: występowanie centralnej neurosensytyzacji zwiększającej percepcję bólu, uszkodzenia nerwów obwodowych odpowiedzialnych za unerwienie miednicy mniejszej oraz obecność nieprawidłowych włókien nerwowych w obrębie zmian ektopowych i endometrium eutopowego. Obserwuje się ponadto związek nasilenia zespołu bólowego z zaburzeniami autonomicznego układu nerwowego oraz poprawę dolegliwości po zastosowaniu środków neurostymulujących¹⁰ lub neuromodulujących. Podobnie jak w przypadku współwystępowania adenomiozy i mięśniaków brakuje rzetelnych danych opartych na badaniach z dobrze skonstruowaną grupą kontrolną, co jest szczególnie ważne ze względu na zarówno duże rozpowszechnienie tych problemów zdrowotnych, jak i brak zastosowania w badaniach wystarczająco ścisłych kryteriów diagnostycznych¹.

Zaproponowano teorię wspólnej patogenezy endometriozy i adenomiozy opartą na mechanizmie uszkodzeń oraz naprawy tkankowej (TIAR – tissue injury and repair). Zgodnie z tą koncepcją ogniska są inicjowane poprzez mikrouszkodzenia macicy wywoływane jej zaburzoną, nadmierną perystaltyką, która jest dobrze udokumentowanym faktem w przebiegu endometriozy. Za szczególne miejsce uszkodzeń uznawana jest okolica fuzji przewodów przyśrodkowych (fundo-cornual raphe). Na tym obszarze w warstwie łączącej miometrium (JZ, archimiometrium) w wyniku uszkodzeń tkanki ma dochodzić do wydzielania interleukiny 1β i prostaglandyny E2 oraz do lokalnej syntezy estradiolu, który wpływa na utrzymanie przy życiu i wzrost implantów endometrialnych. Dodatkowo mogą występować lokalne zapalenie i hipoksja, a także oddziaływać mechanizmy odpowiedzi na hipoksję, które sprzyjają przetrwaniu i inwazyjności wszczepów. Mikrouszkodzenia pozwalają na wnikanie komórek warstwy podstawnej endometrium w głąb mięśniówki oraz ich złuszczenie i transport na drodze wstecznego miesiączkowania do jamy otrzewnej⁷. Zwolennicy tej teorii argumentują, że bez powstawania mikrouszkodzeń w złuszczonej endometrii znajdowałyby się jedynie komórki warstwy czynnościowej, która jako pozbawiona komórek macierzystych nie ma potencjału do tworzenia wuszczepów. Zaprezentowana hipoteza wydaje się szczególnie atrakcyjna, gdyż potwierdza ją wiele obserwacji. Jej twórcy proponują wspólny mechanizm powstawania endometriozy i adenomiozy oraz tłumaczą związane z tymi chorobami obniżenie płodności. Proces ten można odwrócić po użyciu prostych do zastosowania metod terapeutycznych. Dodatkowo za pomocą prostych narzędzi, takich jak nowoczesny aparat

z głowicą do przezpochwowego badania ultrasonograficznego (USG TV – transvaginal sonography), można by na wczesnym etapie wytypować szczególnie zagrożone pacjentki.

W badaniach epidemiologicznych wskazano na związek endometriozy ze zwiększoną zapadalnością na choroby układu krążenia, w tym: nadciśnienie, miażdżycę i dyslipidemię. Migrena, która jest częstą chorobą naczyniopochodną, występuje 2-3 razy częściej u pacjentek z endometriozą¹¹. Macica zawiera plastyczną sieć naczyń mikrokrążenia wrażliwą na regulację hormonalną. Wiadomo, że nagły spadek stężenia progesteronu i skurcz tętnic spiralnych prowadzą do niedokrwienia oraz złuszczenia endometrium, co obserwuje się pod postacią miesiączki. Wskutek zaburzenia kurczliwości drobnych naczyń krwionośnych macicy może dochodzić do powstawania przejściowej hipoksji tkankowej w obrębie endometrium, która poprzedza jego złuszczenie. Fragmenty endometrium poddane tzw. zjawisku hartowania hipoksją (hypoxia preconditioning) nabywają właściwości poprawiających jego przeżycie, implantację i wzrost, co sprzyja tworzeniu się zmian ektopowych¹². Podobne zjawisko hartowania hipoksją obserwuje się w mięśniu sercowym i ma ono również ochronny wpływ na tkankę poddaną w następnej kolejności ostrej ischemii. Powyższe analogie skłaniają do poszukiwania mechanizmów naczyniowych i badania czynników uszkadzających prawidłową budowę oraz funkcję śródbłonna w patogenezie endometriozy.

Działanie ksenobiotyków

Za istotny czynnik w patogenezie endometriozy uznawana jest ekspozycja na czynniki rozpręgające osie hormonalne (EDC – endocrine disrupting chemicals), w tym: dioksyny, ftalany i podobne związki. Ksenobiotyki tego typu powstają w procesach przemysłowych i podczas niecałkowitego spalania związków organicznych. Dostają się do organizmu człowieka głównie z pokarmem, jak również w czasie ekspozycji przezskórnej i wziewnej w trakcie pracy zawodowej oraz podczas katastrof przemysłowych. Dodawanie plastifikatorów do tworzyw sztucznych, a także spożywanie produktów zanieczyszczonych pestycydami mają również istotne znaczenie. Związki tego typu odkładają się w organizmie, gdyż są związkami hydrofobowymi, opornymi na degradację. Kumulują się głównie w lipidach oraz błonach komórkowych. Później następuje długotrwałe, trwające niejednokrotnie dziesięciolecia, ich uwalnianie.

W badaniach na zwierzętach zaobserwowano znaczące upośledzenie płodności i zaburzenia budowy narządu płciowego wskutek ekspozycji na EDC. Przełomowe okazało się badanie, w którym wykazano, że śladowe ilości dioksyn znacznie zwiększają zapadalność na endometriozę w modelu doświadczalnym wśród małp. W surowicy kobiet z endometriozą stwierdzono większe stężenia polichlorowanych bifenoli i dioksyn. Dodatkowo największą zapadalność na tę chorobę notuje się wśród kobiet z najwyższymi stężeniami dioksyn w mleku, surowicy, tkance tłuszczowej i płynie otrzewnowym^{13,14}.

Molekularny mechanizm działania związków węglowodorów aromatycznych, w tym dioksyn, polega na wiązaniu z cytoplazmatycznym receptorem węglowodorów aromatycznych (AhR – aryl hydrocarbon receptor) i translokacji do jądra

komórkowego. Po połączeniu z jądrowym białkiem ARNT zaburzają one ekspresję genów i wywierają efekt toksyczny. Dioksyny mogą inicjować endometriozę przez modulujący wpływ na przekazywanie estrogenowe i gestagenne¹⁵. Dodatkowo nawet epizodyczna ekspozycja na dioksyny pozostawia epigenetyczne zmiany w zakresie metylacji wysp CpG w genomowym DNA, tworząc wzór charakterystyczny dla obecności endometriozy¹³. Podobny epigenetyczny lub genomowy wpływ prawdopodobnie wywiera terapeutyczne napromienianie całego ciała (TBI – total body irradiation), po którym obserwuje się zwiększenie zapadalności na endometriozę³.

Wpływ diety, stylu życia i mikrobiomu

Wydaje się, że ważnym czynnikiem w rozwoju endometriozy, który wpływa na przebieg choroby, jest dieta. Z jednej strony zmniejszenie nasilenia dolegliwości po wprowadzeniu modyfikacji dietetycznych jest dość znanym zjawiskiem. Wiadomo bowiem, że produkty bogate w antyoksydanty roślinne, fitoestrogeny, cynk i kwasy omega-3 działają przeciwzapalnie, a odpowiednia kompozycja składników pozwala na regulację mikrobiomu jelit – w efekcie obserwuje się zmniejszenie odczuwanych objawów. Z drugiej strony duży udział w diecie czerwonego mięsa i nienasyconych kwasów tłuszczowych typu trans jest często opisywanym czynnikiem ryzyka rozwoju endometriozy¹. Warte odnotowania są również doniesienia przypisujące znaczenie intensywnej suplementacji karnityny w patogenezie tego schorzenia. Karnityna jest stosowana jako rodzaj żywności funkcjonalnej przez kobiety uprawiające intensywne ćwiczenia fizyczne i charakteryzujące się niskim indeksem BMI, co – jak już o tym wspomniano powyżej – predysponuje do endometriozy. Na modelu zwierzęcym wykazano niekorzystny wpływ karnityny na rozwój ognisk endometriozy i wystąpienie związanych z nią zaburzeń immunologicznych.

Ciekawe dane dotyczą znaczenia stylu życia. Rozwojowi endometriozy sprzyja praca zmianowa w godzinach nocnych, szczególnie jeśli trwa ponad 5 lat. Przekłada się to na zaburzenia okołodobowego rytmu wydzielania hormonów steroidowych. Tymczasem ryzyko wystąpienia endometriozy jest mniejsze u kobiet wielodzietnych i długo karmiących piersią. Zdecydowanie ochronną zależność obserwuje się przy wydłużonym czasie wyłącznego karmienia piersią, co najczęściej łączy się również z dłuższym okresem laktacyjnego braku miesiączek. Wiadomo, że okres karmienia piersią wiąże się z efektywnym usuwaniem z organizmu związków dioksynopodobnych, co może wykazywać działanie ochronne wobec matek. W pojedynczych badaniach powiązano zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia endometriozy ze współżyciem lub podejmowaniem innej aktywności seksualnej w trakcie miesiączki. Dane na temat wpływu popularnych używek (takich jak: kawa, herbata, yerba mate, tytoń) na rozwój choroby są niespójne. O ile narażenie na dym u biernych palaczy wydaje się zwiększać to ryzyko, o tyle istnieją dane świadczące o tym, że bierna ekspozycja prenatalna i aktywne palenie w wieku dojrzałym mogą nawet zmniejszać narażenie na rozwój endometriozy, co może wynikać z obniżenia stężenia estrogenów⁵.

Autorzy najnowszych doniesień podkreślają dwustronną interakcję z florą bakteryjną układu rozrodczego i jelita

z rozwojem wielu chorób przewlekłych, w tym endometriozy. U pacjentek z endometriozą zauważa się zmniejszenie frakcji bakterii: *Atopobium*, *Barnesiella*, *Prevotella*, *Gemella*, *Lactobacillus*, *Dialister*, *Megasphaera* i *Sneathia*. Natomiast w dużo większej proporcji występowały bakterie szczepów: *Alloprevotella*, *Enterococcus*, *Parasutterella*, *Shigella*, *Ureaplasma*, *Ruminococcaceae*, *Escherichia* i *Gardnerella*. Należy pamiętać, że leczenie, a w szczególności terapia hormonalna, może również mieć istotny wpływ na mikrobiom. Stężenie estradiolu jest udowodnionym czynnikiem regulującym skład flory bakteryjnej. Wykazano, że leczenie endometriozy analogami gonadoliberyny (GnRH – gonadotropin-releasing hormone) zwiększa liczbę bakterii *Staphylococcaceae*, *Streptococcaceae* i *Enterobacteriaceae*, a zmniejsza liczbę pałeczek kwasu mlekowego. Autorzy pojedynczych prac wskazują na zwiększoną częstość nosicielstwa wirusów brodawczaka ludzkiego (HPV – human papilloma virus) wśród chorych na endometriozę. Rozważana jest także teoria, zgodnie z którą kontaminacja niewłaściwą florą bakteryjną poprzez endotoksyny może powodować dysregulację układu immunologicznego spowodowaną przez toll-podobne receptory 4 (TLR4 – toll-like receptor 4), które były opisywane jako sprzyjające rozwojowi endometriozy¹⁶. U pacjentek z endometriozą częściej również rozpoznaje się choroby przyzębia oraz stwierdza występowanie bakterii *Escherichia coli* we krwi miesięczkowej i cech aseptycznego zapalenia miednicy mniejszej³. Znaczny udział odpowiedzi immunologicznej w tworzeniu mikrośrodowiska niezbędne dla przetrwania wczesnych zmian ektopowych sprawia, że ten proces lub analogiczne mechanizmy zapalne wyzwalane przez mikrobiom mogą mieć istotne znaczenie.

Czynniki genetyczne

Dziedziczne polimorfizmy genetyczne

Koncepcja genetycznego podłoża rozwoju endometriozy wywodzi się od czasu wieloletnich obserwacji, w których wskazano na rodzinne występowanie tego schorzenia. Od lat 40. XX wieku opisywano zdecydowanie większą zapadalność wśród kobiet wywodzących się z rodzin, w których kobiety chorowały na endometriozę, jak również dużą zapadalność wśród rodzeństwa, a szczególnie bliźniąt monozygotycznych, gdzie odsetek współwystępowania przekracza 80%¹⁷. Tak wysokie wskaźniki skłoniły badaczy do rozważań na temat endometriozy jako choroby stricte genetycznej, podlegającej dziedziczeniu mendelowskiemu. Należy jednak pamiętać, że większość chorób i cech fenotypowych przejawia tendencję do akumulacji rodzinnej. Jedną z hipotez zakłada, że podobnie do genów dziedzicznych wzorce zachowań związane z kulturą, wierzeniami, systemem wartości, stylem życia i dietą. Niemniej w sytuacji wystąpienia danej choroby w rodzinie wśród jej członków zdecydowanie rośnie świadomość zdrowotna – to sprawia, że są oni bardziej wyczuleni na ewentualne pojawienie się objawów, i prowadzi do postawienia wczesnej diagnozy. Argumentem przeciw decydującemu znaczeniu czynnika genetycznego w rozwoju endometriozy jest powszechność tego schorzenia. Choroba dziedziczna upośledzająca płodność powinna sama w sobie być czynnikiem, który negatywnie selekcjonuje populację. Z tego względu osobniki genetycznie predysponowane do rozwoju endometriozy byłyby wypierane przez osobniki

mające lepsze zdolności reprodukcyjne. Wnosi się więc, że częstość występowania takiej cechy powinna być mała, oczywiście przy założeniu, że nie daje ona dodatkowej, jeszcze nieodkrytej, przewagi ewolucyjnej. Na podstawie analiz statystycznych dotyczących rodzinnego występowania endometriozy dowiedziono, że czynnik genetyczny odpowiada za około 50% predyspozycji do choroby¹⁸. W związku z powyższym uważa się, że uwarunkowania genetyczne i epigenetyczne stanowią raczej sprzyjające podłoże rozwoju endometriozy, która jest wywołwana przez czynniki środowiskowe, lub zmiany genetyczne i epigenetyczne wywoływane czynnikami środowiskowymi są konieczne do przejścia od subtelnych zmian endometriozy do stadium chorobowego³.

Odmienne cechy fenotypowe obserwowane wśród ludzi uwarunkowane są milionami polimorfizmów rozsianych w genomie, z których polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (SNP – single nucleotide polymorphism) odpowiadają za około 90% całkowitej zmienności fenotypu. Warianty polimorficzne występują czasem u dużego odsetka populacji i wiążą się z różnorodnymi cechami fenotypowymi, w tym z podatnością na różne schorzenia. Postulowano, że pewne układy SNP, być może powiązane w dziedziczone wspólnie haplotypy, mogą sprzyjać rozwojowi endometriozy.

W badaniach poświęconych analizie sprzężeń przeprowadzonych na tysiącach rodzin obciążonych endometriozą (GWAS – genome-wide association studies) z różnych populacji wskazano na szereg potencjalnych regionów związanych z dziedziczeniem tej choroby. Pierwszym z nich jest obszar 7p15.2 zawierający polimorfizm pojedynczego nukleotydu rs12700667, a sposób dziedziczenia określono jako recesywny. Polimorfizm ten może uczestniczyć w regulacji ekspresji genów *NFE2L3* i *HOXA10*, z których pierwszy ulega silnej ekspresji w łożysku, a drugi uczestniczy w organogenezie macicy. W dalszych badaniach przeprowadzonych w ramach projektu ENDOGENE wykazano również sprzężenia zlokalizowane w rejonach: 10q26, 12q22, 2q14, 6q22, 9p21¹⁹. Ostatecznie wytypowano 34 miejsca w genomie związane z endometriozą. Biorąc pod uwagę, że iloraz szans (OR – odds ratio) żadnego ze wskazanych regionów nie przekraczał wartości 1,3¹⁸, znalezione polimorfizmy nie mogą tłumaczyć większości przypadków endometriozy, lecz wydają się szczególnie istotne u pacjentek z ciężkim przebiegiem choroby. Opisane zmiany genetyczne wnoszą relatywnie niewielki wkład w zasób wiedzy na temat ryzyka rozwoju tego schorzenia i w związku z tym nie pozwalają na opracowanie użytecznego testu genetycznego^{18,1}. Funkcjonalne powiązanie opisanych polimorfizmów wymagałoby kompleksowej analizy uwzględniającej dane dotyczące transkrypcji i translacji genów oraz okres rozwoju choroby, a także analizy baz danych zawierających dokładny opis fenotypowy pacjentek, co przy obecnym zaawansowaniu prac wydaje się mało prawdopodobne.

Dość duże nadzieje wiązano z możliwością ustalenia działania polimorfizmów genów odpowiedzialnych za metabolizm hormonów oraz ksenobiotyków. Większość wariantów opisanych w kontekście zmian metabolizmu leków okazała się nie mieć wpływu na ryzyko wystąpienia endometriozy. Do

nielicznych polimorfizmów związanych z tą chorobą należą rs12248560 i rs4244285 zmieniające ekspresję cytochromu CYP2C19, który bierze udział w rozkładzie estrogenów oraz ksenobiotyków. Inne istotne zmiany dotyczą wariantu delecyjnego genu transferazy glutationowej (*GSTM1*) i wariantu transferazy glutationowej (*GSTP1*) rs1695, które jako enzymy II fazy detoksykacji uczestniczą w ostatecznym usuwaniu leków i toksyn. Obecność polimorfizmów transferazy glutationowej w połączeniu ze znacznym narażeniem na dioksyny wiązała się z rozwojem endometriozy²⁰.

W niedawno opublikowanej metaanalizie wykazano, że poza wyżej wspomnianymi wariantami znaczenie mogą mieć warianty genu dla interferonu γ (*IFNG* CA repeat) i warianty rs16826658 oraz rs2235529 genu *WNT4*. Niezamienny trend potwierdzono ponadto dla wariantu insercyjnego genu dla receptora progesteronu (*PGR*), wariantów rs1799969 cząsteczki *ICAM1*, rs2292596 genu represora receptora węglowodórów aromatycznych (*AHRR*), rs743572 cytochromu CYP17A1 i rs1801282 genu dla receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów γ (*PPAR γ* – peroxisome proliferator-activated receptor γ)²⁰.

Mutacje somatyczne

Powiązanie endometriozy z chorobami nowotworowymi, które pojawiają się w następstwie mutacji genetycznych, przyczyniło się do poszukiwania mutacji patogenetycznych występujących w komórkach w trakcie rozwoju choroby. Koncepcja tych badań opiera się na hipotezie, że przynajmniej część zmian powstaje wskutek mutacji somatycznych nieobecnych w linii germinalnej, a pojawiających się w trakcie rozwoju osobniczego organizmu. Opisuje się występowanie mutacji *de novo* zarówno w nabłonku torbieli endometrialnych oraz ogniskach otrzewnowych, jak i w ogniskach DIE. Do najczęściej wymienianych genów należą: *ARID1A*, *KRAS*, *PIK3CA* i *PPP2R1A*^{18,1}. Analizując próbki pobrane od pacjentek z DIE pochodzących z polskiej populacji, z pomocą sekwencjonowania następnej generacji (NGS – new generation sequencing) udało się opisać 51 nowych mutacji dotyczących dużej grupy protoonkogenów. Część spośród tych mutacji została uprzednio opisana jako mutacje mające inicjujący wpływ na powstawanie nowotworów. Nowe mutacje mogą dotyczyć zarówno endometrium eutopowego, jak i ognisk endometriozy, a nie muszą występować w linii komórek germinalnych. Mogą również selektywnie pojawiać się jedynie w samych ogniskach endometriozy. Lokalizacja mutacji w genomie wydaje się specyficzna dla danej pacjentki i nie powtarza się u innych. Podkreśla się, że wpływ tych mutacji na rozwój choroby jest złożony i wymaga dalszej oceny. Można jednak domniemywać, że chore te będą obciążone większym ryzykiem pojawienia się nowotworów w przyszłości^{18,1}.

Praktyczne wnioski z dotychczasowej wiedzy na temat etiopatogenezy endometriozy

- Endometrioza może być inicjowana na etapie prenatalnym, a progresja choroby trwać przez wiele lat.

- Istnieje potrzeba ochrony przed ekspozycją na ksenobiotyki, które rozprzegają osie hormonalne, zwłaszcza we wrażliwych okresach rozwoju.
- Podejrzenie endometriozy powinno się opierać na wywiadzie i dokładnym badaniu przedmiotowym, którego ważną częścią może się okazać pomiar odległości odbytniczogenitalnej.
- Często z endometriozą współistnieją różne choroby autoimmunologiczne i naczyniowe, co uprawdopodobnia jej kliniczne podejrzenie.
- Endometrioza często występuje z adenomiozą – choroby te łączą wspólne mechanizmy rozwoju.
- Pacjentki z rodzin, w których odnotowano przypadki ciężkich postaci endometriozy, należą do grupy ryzyka rozwoju tej choroby i wymagają odpowiedniego nadzoru oraz edukacji.

Podsumowanie

Szczegóły etiopatogenezy endometriozy pozostają nieznane, jednak zgromadzono już dość dużo informacji na temat możliwych czynników wpływających na rozwój tej choroby. Od wielu lat trwa dyskusja nad znaczeniem czynników środowiskowych i genetycznych. Uważa się, że uwarunkowania genetyczne i epigenetyczne stanowią sprzyjające, odpowiedzialne za 50% predyspozycji, podłoże, dzięki któremu endometrioza jest wywoływana przez czynniki środowiskowe¹⁸. Alternatywnie modyfikacje genetyczne i epigenetyczne wywołwane czynnikami środowiskowymi są konieczne do przejścia od subtelnych zmian endometriozy do stadium chorobowego³. Należy zwrócić uwagę, że nie ma istotnej sprzeczności między powyższymi teoriami i mogą się one znakomicie uzupełniać.

Znajomość zjawisk związanych z powstawaniem zmian ektopowych i dalszym postępem choroby już dziś pozwala efektywniej wdrażać strategie prewencyjne i diagnostyczne oraz poprawiać jakość opieki ginekologicznej. Powyżej zaprezentowano najistotniejsze praktyczne wnioski wyciągnięte z aktualnych ustaleń na temat etiopatogenezy tej choroby. Pogłębianie wiedzy w zakresie genetycznych uwarunkowań endometriozy i szersze wprowadzenie technik sekwencjonowania całogenomowego w niedalekiej przyszłości może pozwolić na wczesne wyodrębnienie wyjątkowo podatnych grup pacjentek. Kobiety najbardziej narażone na chorobę wymagają szczególnej opieki i edukacji. Dalszy postęp badań w tej dziedzinie jest niezbędny do skutecznego zapobiegania występowaniu endometriozy, poprawy jakości diagnostyki tej choroby i wdrożenia efektywniejszych metod leczniczych w przyszłości.

Artykuł powstał dzięki wsparciu ze środków Narodowego Centrum Nauki (granty 2011/03/N/NZ5/05899 i 2013/09/B/NZ5/00790).

Adres do korespondencji:
dr n. med. Radosław B. Maksym
Zakład Zdrowia Prokreacyjnego, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego;
Centrum Medyczne „Żelazna”
ul. Żelazna 90, 01-004 Warszawa
e-mail: rmaksym@cmkp.edu.pl

© 2020 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

Abstract i piśmiennictwo na str. 32

Symptomatologia endometriozy

- Wnikliwa analiza objawów klinicznych kluczem do rozpoznania endometriozy
- Rodzaj, charakter i mechanizm powstawania dolegliwości bólowych towarzyszących endometriozie, a także prezentacja pozostałych objawów tego schorzenia (zarówno podstawowych, jak i towarzyszących)
- Endometrioza jako problem społeczny i ekonomiczny – omówienie powikłań



dr hab. n. med. Tomasz Kluz, prof. UR

Klinika Ginekologii i Położnictwa, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie
Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Rzeszowski

kontakt@medical-tribune.pl

Endometrioza to schorzenie stosunkowo często występujące u kobiet, a zarazem trudne do diagnozowania ze względu na dużą różnorodność objawów klinicznych. Dysmenorrhea, dyspareunia, bóle podbrzusza i bóle w okolicy krzyżowej to najczęstsze dolegliwości spowodowane przez ogniska endometriozy w miednicy mniejszej. Jednakże nasilenie tych objawów nie zawsze koreluje ze stopniem zaawansowania choroby. Rzadko schorzenie to przebiega bezobjawowo. Dolegliwości bólowe występują u około 96% pacjentek. Uważa się, że choroba ta dotyczy 6-10% kobiet dojrzałych płciowo w populacji ogólnej. W jednym randomizowanym badaniu stwierdzono, że 60% kobiet zgłasza objawy dyspareunii w różnym okresie życia, a 33% odczuwa przewlekły dyskomfort. Prawdopodobieństwo laparoskopowego potwierdzenia endometriozy u pacjentek z przewlekłym bólem miednicy mniejszej waha się od 4% do 52%.

Diagnostyka

W rozpoznaniu endometriozy istotne znaczenie ma dobrze zebrany wywiad. Charakterystyczne dla tej choroby są dolegliwości bólowe, które stopniowo narastają przed spodziewanym krwawieniem miesięczkowym. Ból ten może ustępować w trakcie krwawienia, a czasami przechodzi w ból przewlekły lub ciągły. Pojawienie się bolesnych miesiączek u kobiet, które poprzednio miały bezbolesne okresy, może sugerować endometriozę. W rozpoznaniu różnicowym należy wziąć pod uwagę współistnienie innej patologii narządu rodowego: mięśniaków macicy, adenomiozy, przewlekłego zapalenia miednicy mniejszej (PID – pelvic inflammatory disease), zrostów w obrębie miednicy mniejszej oraz guzów i torbieli jajników. Powinno się również uwzględnić występowanie patologii poza narządem rodowym, takich jak np.: zapalenia swoiste i nieswoiste jelit, zespół jelita drażliwego, zapalenie dróg moczowych, bóle mięśniowe, zmiany zwyrodnieniowe w kręgosłupie.

Objawy

Symptomy mogące sugerować endometriozę możemy podzielić na podstawowe (najbardziej charakterystyczne) oraz towarzyszące (mniej charakterystyczne).

Do objawów podstawowych (osiowych) zaliczamy:

- bolesne miesiączki
- dolegliwości bólowe stopniowo narastające przed miesiączką
- bolesne owulacje
- bolesne stosunki płciowe
- nieregularne, obfite krwawienia miesięczkowe
- przewlekły ból w obrębie miednicy mniejszej lub okolicy krzyżowej
- bóle jelit nasilające się podczas miesiączki
- biegunki lub zaparcia
- bóle w okolicy pęcherza moczowego
- bolesne parcia na mocz podczas miesiączki
- niepłodność.

Do objawów towarzyszących (mniej charakterystycznych) zaliczamy:

- krwawienia z odbytu
- krwimocz
- stany podgorączkowe
- zawroty i bóle głowy
- objawy depresji
- nudności i wymioty
- wzdęcia
- skłonność do infekcji
- zaburzenia immunologiczne.

Dominujące w tej chorobie dolegliwości bólowe są spowodowane przez wytworzenie się miejscowego odczynu zapalnego z towarzyszącym uszkodzeniem tkanek oraz wtórnym tworzeniem zrostów.

Według Litschgiego odsetek dolegliwości najczęściej zgłaszanych przez pacjentki z rozpoznaną endometriozą przedstawia się następująco:

- dysmenorrhea 42,4%
- niepłodność 31%
- bóle przedmiesiączkowe 30,5%
- dolegliwości brzuszne 18%
- krwawienia maciczne 15,8%
- dyspareunia 13,8%
- liczne dolegliwości 10,2%
- bóle podczas defekacji i mikcji 5,8%.

Trzeba zaznaczyć, że 24,2% kobiet nie zgłaszało żadnych objawów.

Niektórzy autorzy sugerują, że nasilenie dolegliwości zależy od: lokalizacji ognisk endometriozy, obecności zrostów, zmian anatomicznych w jajniku spowodowanych przez endometriozę oraz zajęcia innych narządów, takich jak pęcherz moczowy czy odbytnica. Fedele dowodzi, że charakter bólu u kobiet ze zmianami jedynie w jajniku był podobny do bólu odczuwanego przez pacjentki ze zmianami zarówno w jajniku, jak i otrzewnej. Z kolei w następnym badaniu ta sama grupa udowodniła, że endometrioza zlokalizowana jedynie w obrębie jajników koreluje z bólem w miednicy mniejszej u niepłodnych kobiet. Koninckx dowodzi, że obecność dolegliwości bólowych nie wiąże się z wielkością powierzchni zajętych przez endometriozę, a jedynym udowodnionym i znaczącym dyskryminatorem jest głębokość zmian – zmiany o głębokości powyżej 1 cm powodują przewlekły ból. Podobne obserwacje poczynił Chapron, który potwierdził brak korelacji między nasileniem bólu a powierzchnią zmian.

Powikłania

Ze względu na duży odsetek kobiet cierpiących na endometriozę w populacji choroba ta stanowi poważny problem społeczny i ekonomiczny. Powikłania tego schorzenia w postaci zaburzeń płodności, poronień, zwiększonego ryzyka ciąży ektopowej oraz zespołu bólowego miednicy mniejszej są istotnym problemem, z jakim ginekolodzy muszą się mierzyć w codziennej praktyce. Trzeba zaznaczyć, że im bardziej zaawansowana choroba, tym szanse na zaiskrzenie pacjentki w ciąży są mniejsze. Endometrioza powoduje zaburzenia funkcji jajników, takie jak: brak owulacji, zespół luteinizacji niepękniętego pęcherzyka jajnikowego (LUF – luteinized

unruptured follicle), luteoliza wywołana przez prostaglandynę F2 α (PGF2 α) oraz zaburzenia w dojrzewaniu oocytów. W przebiegu tej choroby dochodzi również do zaburzenia funkcji jajowodów wskutek nadmiernego wydzielania prostaglandyn. Istotny wpływ na płodność ma także zwiększona fagocytoza plemników poprzez makrofagi pobudzone w wyniku reakcji zapalnej. Z kolei zwiększone wydzielanie interleukiny 4 i interleukiny 5 może zaburzać proces zagnieżdżenia komórki jajowej, a także powodować niewydolność ciała żółtego. Zrosty zlokalizowane w miednicy mniejszej i towarzysząca temu dyspareunia prowadzą do ograniczenia odbywania stosunków płciowych.

Endometrioza może dotyczyć również dziewczynki przed 15 rokiem życia. Objawem sugerującym tę chorobę mogą być dolegliwości bólowe utrzymujące się minimum przez 6 miesięcy od wystąpienia pierwszej miesiączki, które nie ustępują po zastosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych. W części przypadków mogą współistnieć wady rozwojowe przewodów Müllera, utrudniające prawidłowy odpływ krwi miesiączkowej i jej wsteczny przepływ.

W przebiegu endometriozy czasami dochodzi do przewlekłej stymulacji układu immunologicznego, która powoduje

szereg chorób współistniejących, takich jak: zespół chronicznego przemęczenia, niedoczynność tarczycy, reumatoidalne zapalenie stawów.

Większość objawów endometriozy doprowadza do znacznego pogorszenia jakości życia kobiety poprzez ograniczenie aktywności ruchowej i zawodowej. Większość chorych wymaga zastosowania terapii farmakologicznej, a czasami również zachodzi konieczność hospitalizacji.

Podsumowanie

Reasumując, endometrioza stanowi wyzwanie zarówno dla lekarzy, jak i pacjentek. Dlatego tak istotne jest prawidłowe i wczesne rozpoznanie tej choroby, a następnie wdrożenie odpowiedniego leczenia. Pozwoli to zmniejszyć negatywne skutki zarówno ludzkie, jak i społeczno-ekonomiczne tego schorzenia.

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Tomasz Kluz, prof. UR
Klinika Ginekologii i Położnictwa,
Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 im. Fryderyka Chopina
ul. Szopena 2, 35-055 Rzeszów
e-mail: jtkluz@interia.pl

© 2020 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

ABSTRACT

Symptomatology of endometriosis

Endometriosis is relatively common among women. It is also difficult to diagnose in view of a considerable diversity of clinical manifestations. Dysmenorrhoea, dyspareunia, hypogastric pain and low back pain are the most common manifestations produced by foci of endometriosis in the minor pelvis. However, symptom intensity does not always correlate with pathological stage. Endometriosis is seldom asymptomatic, and pain of various intensity is reported by approximately 96% of patients. It is estimated that endometriosis affects 6-10% of sexually mature women. An important factor in diagnostic work-up is appropriate history taking. A characteristic symptom is pain that increases gradually before the expected time of menstrual bleeding. The differential should include other reproductive pathologies, such as uterine myomas, adenomyosis, pelvic inflammatory disease (PID), adhesions in the minor pelvis and ovarian tumours and cysts. Most manifestations of endometriosis considerably reduce the patient's quality of life by affecting mobility and professional activity and necessitating drug therapy and, sometimes, hospitalisation. Endometriosis is a challenge for both doctors and patients. Hence, early correct diagnosis followed by the institution of appropriate treatment is crucial to reducing the negative consequences, both personal and socio-economic, of this condition.

Zalecane piśmiennictwo

1. Abott J, Howe J, Hunter D, et al. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004;82:878-84
2. Bridoux V, Roman H, Kianifard B, et al. Combined transanal and laparoscopic approach for the treatment of deep endometriosis infiltrating the rectum. *Human Reprod* 2012;27:418-26
3. Chapron C, Santulli P, de Ziegler D, et al. Ovarian endometrioma: severe pelvic pain is associated with deeply infiltrating endometriosis. *Human Reprod* 2012;27:702-11
4. Falcone T, Lebovic DI. Clinical management of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;118:691-705
5. Fedele L, Bianchi S, Zanonato G, et al. Laparoscopic excision of recurrent endometriomas: long-term outcome and comparison with primary surgery. *Fertil Steril* 2006;85:694-9
6. Howard WJ, Rock JA. Te Linde's operative gynecology. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2015:409-12
7. Hsu AL, Sinaii N, Segars J, et al. Relating pelvic pain location to surgical findings of endometriosis. *Obstet Gynecol* 2011;118:223-30
8. Koninckx PR, Martin DC. Deep endometriosis: a consequence of infiltration or retraction or possibly adenomyosis externa? *Fertil Steril* 1992;58:924-8
9. Koninckx PR, Muelemans C, Demeyere S, et al. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991;55:759-65
10. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, et al. Deep endometriosis: definition, diagnosis and treatment. *Fertil Steril* 2012;98:564-71
11. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, et al. Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. *Obstet Gynecol* 2004;104:965-74
12. Muzii L, Marana R, Pedulla S, et al. Correlation between endometriosis-associated dysmenorrhoea and presence of typical and atypical lesions. *Fertil Steril* 1997;68:19-22
13. Radowski S, Szyłło K. Endometrioza – diagnostyka i leczenie. Wrocław: Elsevier Urban & Partner, 2013:56-9
14. Sangi-Haghpeykar H, Poindexter AN. Epidemiology of endometriosis among parous women. *Obstet Gynecol* 1995;85:983-92
15. Vercellini P, Vendola N, Bocciarelli L, et al. Reliability of visual diagnosis of ovarian endometriosis. *Fertil Steril* 1991;56:1198

Leczenie bólu u kobiet z endometriozą – aktualne rekomendacje

- Dolegliwości bólowe związane z endometriozą – patomechanizm powstawania bólu i diagnostyka różnicowa
- Omówienie leczenia farmakologicznego endometriozy: zarówno terapii hormonalnej (w tym: zastosowania progestagenów, złożonych środków estrogenowo-progestagenowych, agonistów i antagonistów GnRH, danazolu, inhibitorów aromatazy, SPRM), jak i leczenia nieswoistego (NLPZ)
- Przedstawienie operacyjnego postępowania w endometriozie – metod radykalnych oraz technik zachowawczych, w tym laparoskopii, która jest złotym standardem leczenia



**prof. dr hab. n. med.
Dariusz Samulak^{1,2}**



**dr hab. n. med.
Magdalena Michalska^{1,2}**



**lek.
Jakub Borycki²**

¹Katedra Położnictwa, Wydział Medyczny, Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa im. Stanisława Wojciechowskiego w Kaliszu

²Oddział Położniczo-Ginekologiczny i Ginekologii Onkologicznej, Wojewódzki Szpital Zespolony im. Ludwika Perzyny w Kaliszu