

ARTICOLE ORIGINALE

© Elena Ivanova

IVANOVA ELENA

## ȘTIINȚA ACTUALĂ ÎN ENDOMETRIOZA PROFUNDĂ

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie «N. Testemițanu»  
Departamentul Obstetrică și Ginecologie*

### SUMMARY

#### CURRENT SCIENCE IN DEEP ENDOMETRIOSIS

**Key words:** deep endometriosis (DE), endometriosis (E), quality of life (QL)

Deep endometriosis is the most symptomatic form of E with an extremely negative impact on women's QL. Pain, infertility, impaired vital organ function are the most common symptoms of DE. Under the guise of other surgical pathologies, DE is diagnosed accidentally, late, requiring repeated surgery, often incomplete. These moments have completed the scientific community to develop new classifications (ENZIAN 2019) and diagnostic methods of DE. The purpose of the literature review was a detailed study of the problem of DE, its impact on QL and modern diagnostic possibilities. Literary analysis has shown that DE occupies a third of all forms of E, it is often refractory to hormonal treatments with progressive evolution in pregnancy. QL research based on SF36, EQ forms is a prerogative of contemporary medicine and the study requirement, submitted by european and world societies of E. The impact of DE on QL with objectification of pain degree based on VAS, B&B score, reproductive function — EFI score, impairment polyorganics — ENZIAN classification, — are those new technologies, used in medical practice and recommended by international companies in order to improve the diagnosis of DE. The implementation of these technologies imposes the need for a multidisciplinary approach to DE with the formation of centers of excellence in E, thus minimizing diagnostic errors, repeated surgical risk, being direct ways to improve the QL of patients.

### РЕЗЮМЕ

#### АКТУАЛЬНЫЕ НАУЧНЫЕ ДАННЫЕ О ГЛУБОКОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

**Ключевые слова:** глубокий эндометриоз (ГЭ), эндометриоз (Э), качество жизни (КЖ).

Глубокий эндометриоз является наиболее симптоматической формой Э с крайне негативным влиянием на КЖ женщин. Боль, бесплодие, нарушение функции жизненно важных органов — наиболее частые симптомы ГЭ. ГЭ диагностируют случайно, поздно, под видом других хирургических патологий, что ведёт к повторным оперативным вмешательствам, часто неполным. Эти моменты побудили научное сообщество разработать новые классификации (ENZIAN 2019) и методы диагностики ГЭ. Целью литературного обзора стало детальное изучение проблемы ГЭ, его влияния на КЖ и современных возможностей диагностики. Литературный анализ показал, что ГЭ занимает треть всех форм Э, часто рефрактерен к гормональной терапии и прогрессирует во время беременности. Исследования КЖ по формулярам SF36, EQ являются прерогативой современной медицины и требованием исследований, представленными европейскими и мировыми сообществами по Э. Изучение влияние ГЭ на КЖ с объективизацией степени боли по ВАШ, шкале B&B, репродуктивной функции – по EFI, оценка полиорганных нарушений – по классификации ENZIAN, — это те новые технологии, которые используются в медицинской практике и рекомендуются международными исследованиями для улучшения диагностики ГЭ. Внедрение этих технологий диктует необходимость мультидисциплинарного подхода к ГЭ с формированием специализированных передовых центров по лечению Э, что позволяет минимизировать диагностические ошибки, риск повторных хирургических вмешательств, являясь прямым путём к улучшению качества жизни больных.

**Endometrioza** prezintă o patologie larg răspândită, puțin înțeleasă, cu managementul permanent schimbat, ocupând locul III după incidență în rândul maladiilor ginecologice [3]. Patologia dată afectează fiecare a 7-a femeie cu vârstă reproductivă, în 60% este cauza operațiilor ginecologice, în 50% este cauza infertilității și în 80% este cauza durerilor pelviene, ca: dismenoree, dispareunie, dizurie, dishezie. Prevalența endometriozei la femeile cu durere cronică pelvină ajunge până la 74%. Prevalența endometriozei la femeile cu durere pelvină acută este mai mare de 33% [56, 80].

Endometrioza este o boală **multifactorială** cu etiologia neclară [36]. Există multe teorii ale patogenezei endometriozei: teorie de implantare (teoria menstruației retrograde J. A. Sampson, 1921), teorie metaplastică, teorie embrionară, dishormonală, imunologică etc. Alături de hiperestrogenism, rezistența la progesteron, modificări inflamatorii, inducerea neoangiogenezei, care sunt în baza creșterii infiltrative, invaziei țesuturilor înconjurătoare cu distrugerea lor ulterioară și răspândirii bolii [29], în ultimul deceniu rolul important în dezvoltarea E au celulele stem endometriozeice, mutații genetice și factorii epigenetici (factori medii externi etc.) [2]. În ciuda capacității de creștere infiltrativă, tendinței de recurență și de invazie, E se referă la procesul proliferativ benign. În anul 2021 au apărut studii medicale, ce au propus o teorie nouă în dezvoltarea E – teoria despre nivelul scăzut al testosteronului prenatal, care este confirmat prin 2 date: distanța anogenitală (DAG) și gradul durerii la pacientele cu E. DAG este o măsurătoare anatomică strâns legată de nivelul prenatal de testosteron. Astfel, la femeile cu E DAG este scurtă, ceea ce confirmă nivelul scăzut de testosteron prenatal. În același timp, principalul simptom al E este durerea severă, care poate fi explicată și prin nivelul scăzut de testosteron intrauterin, deoarece acesta din urmă reduce percepția durerii, iar estradiolul o crește. Așa dar, E indică un nivel scăzut de testosteron matern în timpul dezvoltării fetale, care „programează” dezvoltarea reproductivă a fetei [27]. Sunt cunoscuți factorii de risc ulteriori pentru E. Factorii hormonal: menarha precoce [4, 82]; hiperpolimenoree; cicluri menstruale scurte; vârsta reproductivă; nuliparitatea [64, 89]; dereglări ale ciclului menstrual cauzate de patologii endocrin-ginecologice, hiperestrogenism [86, 91]; indice de masă corporală scăzut [5, 83]. Factorii imunologici: suprimarea imunității celulare și umorale [87]; stresul psihoemoțional de lungă durată. Factorii traumatici: deteriorarea mecanică a zonei de joncțiune (nașteri multiple, nașteri prin cezariană, avorturi repetate, efectuate în special cu chiuretaj). Factorii ereditari (teoria predispoziției genetice) [13, 75]; antecedente familiale de endometrioza; modificări epigenetice [6, 11, 85]. Factorii inflamatorii: incidență ridicată a bolilor inflamatorii anterioare și concomitente ale organelor genitale feminine, contribuind la aderența și invazia celulelor endometriale. Factorii exogeni: iradierea cu raze ultraviolete; folosirea în exces a cârnii roșii,

alcoolului [65]; fumatului; poluarea mediului [89].

Din punct de vedere **histologic**, endometrioza este o proliferare benignă în afara cavității uterine a țesutului similar în proprietăți morfologice și funcționale cu endometrul (glandelor sau stromei endometriale), care induce o reacție cronică inflamatorie în regiunea afectată [36, 74, 77]. Totodată, din perspectivă clinică, endometrioza poate fi definită ca o boală sistemică cronică inflamatorie, dependentă de ciclul menstrual, care este un rezultat al răspunsului imun, angiogenezei și apoptozei modificate, ce mențin supraviețuirea și creșterea țesutului endometriotoc ectopic, responsabil de clinică [29, 47].

Întrucât endometrioza are o lungă evoluție fără manifestări clinice, depistarea și tratarea acesteia reprezintă o măsură extrem de deficilă, dar eficientă pentru prevenirea endometriozei profunde — a formei de endometrioza pelviană (în rând cu endometrioza ovariană și peritoneală), care este cea mai simptomatică și afectează 25-30% de paciente, care suferă de endometrioza [61].

**Endometrioza profundă (EP)** prezintă infiltrarea fibroasă/musculară a organelor și structurii anatomice cu conținutul țesutului endometrial subperitoneal, independent de adâncimea infiltrației, caracterizată prin creșterea autonomă și invazivă, modificări ale proprietăților biologic-moleculare ale celulelor endometrului ectopic [7]. Alți autori descriu EP ca “adenomioză externă”, caracterizată de pătrunderea leziunilor endometriozeice cu adâncimea infiltrației mai mult de 0,5 cm în organele afectate, ce este similar cu răspândirea adenomiozei în peretele uterului [46].

Endometrioza profundă infiltrativă este o boală cu un impact extrem negativ asupra calității vieții unei femei, provocând durere, infertilitate, subminând relațiile sociale, activitatea zilnică, fizică și sexuală, pacea psihologică, distrugând toate aspectele de viață, deseori este refractară la tratamentele hormonale cu evoluție progresivă în sarcina. [3]. EP cu infiltrarea în organele vecine este cauza creșterii incidenței stărilor de abdomen acut, implicarea altor organe ale cavității abdominale, ce face actul chirurgical des ori repetat, expunând pacientele cu EP riscului complicațiilor chirurgicale, riscului anesteziologic, diminuând drastic calitatea vieții. EP generează mari dificultăți diagnostic. Fiind o patologie inflamatorie, decurge des sub masca altor patologii urologice, proctologice, chirurgicale, ginecologice. Astfel, pacienta cu EP este tratată sub forma altor maladii, ce o privează de sarcină, viață sexuală armonioasă și, în cele din urmă, o face depresivă, social neadaptată, cu scăderea calității vieții, de pe o parte.

De pe altă parte, odată cu implementarea laparoscopiei, diagnosticul endometriozei a devenit mai simplu, dar necesită practica multidisciplinară, abordată în lume, pentru că pacientele tratate doar de medicul-ginecolog rămân cu focare urologice, rectale, diafragmale, intestinale, ce duc la suferința femeii în continuare, la creșterea incidenței operațiilor repetate în legătură cu

apendicita, ocluzie intestinală, hidronefroză, sindrom al rectului iritat, abdomen acut.

Așadar, pacientele cu EP sunt cele mai defavorizate și suferinde, întrucât maladia provoacă disconfort și diminuează drastic calitatea vieții. Indexul calității vieții este un indicator pe larg utilizat în lume pentru a evalua impactul unei maladii asupra aspectelor vitale importante [71]. Cercetarea CV în baza formularelor SF36, EQ cu evaluare următoarelor aspectelor: maladia provoacă insatisfacție, disconfort sau dizabilitate, — este o prerogativa ale medicinei contemporane și cerința de studiu, înaintate de societățile europene și mondiale de E. În protocoale internaționale se recomandă utilizarea scării analogo-vizuale SAV și B&B scor pentru obiectivizarea severității simptomelor și eficacității tratamentului, completarea chestionarelor pentru evaluarea calității vieții (SF36, EQ), care se reflecte toate aspectele, inclusiv: funcția psihologică, socială, fizică, sexuală, reproductivă, urinară, intestinală [29]. Astfel, diagnosticul precoce al EP este primul pas către ameliorarea stării pacientelor și prevenirea afectării CV.

Să aruncăm o privire asupra istoriei studiului EP. În 1860 C. Rokitansky pentru prima dată în lumea a descris EP uterină, în 1896 Thomas Cullen a descris EP a ligamentelor rotunde uterine. În timpurile moderne Martin (1989) și Cornillie (1990) au vorbit despre EP ca o forma invazivă cu pătrunderea leziunilor mai mult de 4 mm sub suprafața peritoneală [29]. În 2012 Koninckx a dat definiție EP ca o patologie cu implicarea țesutului endometrial mai mult de 5 mm în adâncime. Din punct de vedere histologic, investigatorii au găsit țesut glandular și stromal activ, definit prin prezența mitozelor și a acumulării de glicogen la 5 mm sub suprafața peritoneală, au remarcat hiperplazia fibromusculară, transformarea chistică a glandelor și celulele inflamatorii mononucleare perivasculare [29]. În 2015 Tsue și în 2017 Keckstein au constatat că EP se caracterizează prin prezența țesutului endometrial în organe: intestin, vezica urinară, uretere, vagin, parametriu, diafragmă. În 2017 Bazot și Darai au stabilit o definiție contemporană a EP, ce prezintă infiltrație fibroasă/musculară a organelor și structurii anatomice cu conținutul țesutului endometrial subperitoneal, independent de adâncimea infiltrației [8, 29].

**Clasificările.** Din 1973 au fost propuse peste 22 de sisteme de clasificare a endometriozei. Dar în 2021 pentru utilizarea în practică clinică au fost stabilite clasificări, care se completează reciproc: clasificarea rASRM (revizuită de Societatea Americană a Medicinii Reproductive), din care rezultă scorul EFI (index de fertilitate în endometrioza), și scorul ENZIAN pentru endometrioza profundă infiltrativă. Aceste clasificări apreciază gradul și profunzimea de răspândire a endometriozei, impactul asupra funcției reproductive și au o aplicabilitate directă în practica obstetrical — ginecologică [44].

**Scorul rASRM** — cea mai utilizată clasificare în lume — descrie incomplet localizarea multifocară a EP și este insuficientă pentru înțelegerea simptomatologiei și prognosticului dinamicii patologiei [80].

## #ENZIAN

(Clasificarea a Endometriozei)

PERITONEU	OVARE	TROMPE	ENDOMETRIOZA PROFUNDA			
<b>P</b> Peritoneu Aria leziunilor (suma)	<b>O</b> Ovar Aria leziunilor (suma) stâng / drept	<b>T</b> Starea tubo-ovariană Aderențele Mobilitatea Permeabilitatea stânga / dreapta	<b>A</b> Rectovaginal spațiu Vagina Retrocervical spațiu Diametru cel mai mare	<b>B</b> Lig. sacrospinale Lig. cardinale Peretele lateral al bazinului mic Diametru cel mai mare stânga / drept	<b>C</b> Rect Diametru cel mai mare	<b>F</b> Localizații: FA denonciză FB Vezica urinară FI Intestin FU Uter F ( ) Localizații: • Diafragma • Plămâni • Nerve
<b>P1</b> $\Sigma < 3$ cm 	<b>O1</b> $\Sigma < 3$ cm 	<b>T1</b> Peretele lateral al bazinului mic 	<b>A1</b> $< 1$ cm 	<b>B1</b> $< 1$ cm 	<b>C1</b> $< 1$ cm 	
<b>P2</b> $\Sigma 3-7$ cm 	<b>O2</b> $\Sigma 3-7$ cm 	<b>T2</b> Peretele al bazinului mic Uter 	<b>A2</b> $1-3$ cm 	<b>B2</b> $1-3$ cm 	<b>C2</b> $1-3$ cm 	
<b>P3</b> $\Sigma > 7$ cm 	<b>O3</b> $\Sigma > 7$ cm 	<b>T3</b> Peretele al bazinului mic Uterul Intestin Lig. uterine 	<b>A3</b> $> 3$ cm 	<b>B3</b> $> 3$ cm 	<b>C3</b> $> 3$ cm 	
<b>P</b> _____	<b>O</b> _____ / _____ stâng / drept m - lipsa ovarului (missing) x - nu se vizualizează	<b>T</b> _____ / _____ stânga / dreapta m - lipsa trompei (missing) x - nu se vizualizează + - permeabilitatea	<b>A</b> _____	<b>B</b> _____ / _____ stâng / drept	<b>C</b> _____	<b>F</b> _____ Localizații

**EFI** este un scor pentru prognosticul reproductiv la femeile cu endometrioză (inclusiv EP), care se apreciază intraoperator și se bazează pe antecedentele personale ale pacientei (vârsta, durata infertilității, istoricul sarcinilor precedente) și pe factorii chirurgicali (scorul funcționalității cea mai scăzută – LFS least function score, scor AFS, scor AFS total) [44]. EFI oferă prima evaluare în prognosticul clinic al fertilității la o pacientă cu endometrioză diagnosticată și tratată chirurgical.  $EFI \geq 6$  puncte prezintă un prognostic reproductiv favorabil pentru sarcina spontană;  $EFI \leq 5$  prezintă un prognostic reproductiv nefavorabil pentru sarcina spontană, când pacienta trebuie să fie îndrumată la Centrul reproductologic pentru TRA [7, 12].

**Clasificarea ENZIAN** din 2012 include 4 compartimente de endometrioză profundă infiltrativă [56]. Iar în 2019 clasificarea ENZIAN a EP a fost completată cu celelalte localizări ale E pelvine (endometrioza superficială și ovariană) – compartimentele genitale. Astfel, din 2019, clasificarea ENZIAN include toate formele de E pelvină și extrapelvină, devenind una universală [7, 10, 12], care elucidează toate localizările posibile ale E.

**Tabloul clinic.** Endometrioza profundă este o formă de endometrioză, cea mai simptomatică, și în 80% este cauza durerilor pelviene cronice și acute, ciclice și aciclice. Simptomele endometriozei profunde, inclusiv la pacientele tinere sub 17 ani, sunt dismenoreea intensă, durerile pelvi-abdominale cronice și acute, dispareunia, durerea la defecație cu recrudescență catamenială, dischezia, disuria, semnele funcționale urinare cu recrudescență catamenială, infertilitatea, hematuria ciclică și sângerarea rectală ciclică [21, 23, 26, 63, 76, 84]. Endometrioza profundă poate fi suspectată în prezența următoarelor acuze [90]: dismenoree sau dispareunie, care sunt cupate neînsemnat după utilizarea COC și AINS; dismenoree care pot fi motivul absenței la școală sau la serviciu; infertilitate cu ovulație regulată, permeabilitate a trompelor uterine și spermogramă normală la un partener; simptome cu recrudescență catamenială, ca diaree, constipație, greață, durere în timpul mișcărilor intestinale, crampe intestinale, balonare și sațietate precoce; urinări frecvente cu sau fără durere.

Endometrioza profundă, concomitentă în 50% [16] de cazuri cu chisturi ovariene endometrioide, ducând la un proces aderențial inflamator și abliterarea spațiului Douglas, este o cauză a infertilității.

Totodată, endometrioza profundă diminuează drastic statutul psiho-emoțional și general fizic [62, 73]. Pentru colectarea și analizarea simptomelor este recomandată utilizarea chestionarelor validate. Durerea trebuie evaluată utilizând o scară analogică vizuală. Chestionarele privind calitatea vieții sunt necesare pentru a evalua impactul endometriozei asupra aspectelor vitale, inclusiv activitatea fizică și socială, funcția psihologică, neurologică, reproductivă și sexuală etc. [12, 79, 81].

**Examinare clinică.** Suspiciune EP presupune o examinare fizică a pacientelor, inclusiv examinarea bazinu-

lui mic și inspecția, palparea abdomenului. Manevrela examenului clinic sunt în funcție de simptomatologia pacientei. Uneori examenul clinic permite aprecierea localizării și gradul răpândirii procesului patologic [49, 70]. Examenul vaginal în valvă permite inspecția fornixului posterior cu aprecierea leziunilor endometrioze nodulare pe suprafața mucoasei vaginului. Prin tactul vaginal pot fi detectate infiltrarea sau depunerile nodulare ale vaginului, ale ligamentelor uterosacrale sau ale spațiului Douglas. De asemenea, tușeul vaginal este important pentru evaluarea extinderii bolii la nivelul peretelui lateral a bazinului mic, ce permite aprecierea riscului leziunii plexului hipogastric și a ureterii. Tactul vaginal permite suspectarea endometriozei profunde pe baza semnelor [3]: deplasarea laterală a colului uterin; deplasarea, ficsarea și retroversia uterului; formațiunile anexiale voluminoase cu mobilitatea scăzută; prezența nodulilor în regiunea uterosacrală sau în spațiul Douglas; ligamentele uterosacrale dureroase, tensionate, îngroșate și/sau palpate a formațiunilor; scurtarea și tensiunea fornexurilor vaginale; stenoza severă a colului uterin; prezența unei mici formațiuni noduloase în zona rectovaginală. Examenul rectovaginal permite detectarea infiltrării sau formațiunii în regiunea rectosigmoidală sau a anexelor, durere și mobilitate limitată a mucoasei intestinale [20, 30]. Examenul rectal este foarte recomandat pentru a evalua extinderea laterală și dorsală a bolii, permițând detectarea riscului de leziuni ale vaselor și plexului hipogastric. De asemenea, permite evaluarea mobilității nodulului în spațiul Douglas și prezice cât de dificilă poate fi operația.

**Investigații paraclinice.** EP suspectată pe baza anamnezei și examenului fizic necesită investigațiile imagistice suplimentare pentru evaluarea implicării organelor adiacente în procesul patologic, ca: ureterele, vezica urinară și intestinul [29]. Ca prima etapă în diagnosticul paraclinic al EP este examinarea ultrasonografică (USG), care are rolul de a ghida alegerea tipului de investigație paraclinică complementară ulterioară [41].

**Criteriile ecografice** a endometriozei profunde sunt: mobilitatea uterului redusă, uterul fixat, dureros (adenomioza); “kissing” ovaries, ovarele sensibile/dureroase, fixate (criteriile “moi”); sactosalpinx (ocluzie de focare endometrioide, aderentele); sm. de slising negative (Douglas obliterat); nodulii hipocogeni în perețele vezicii urinare; dilatarea ureterelor, hidronefroza; îngroșarea fornixului posterior, straturile hipocogene în perețele vaginale posterioare; schimbarea structurii septului recto-vaginal, strat hiperecogen între vaginul și rectul; nodule de «clepsidră» sau «diabolo» (leziunea fornixului posterior cu trecerea în perețele rectale anterioare); ligg. uterosacrale îngroșate hipocogene cu/fără limitele; îngroșarea fusiformă, sm. de cometa, nodulii hipocogeni în stratul muscular rectal cu/fără focari de hiperecogenitate cu conturi neclare, scăderea peristaltismului în regiunea leziunii, intensitatea vascularizării înaltă. Chisturi ovariene endometrioze sunt un mar-



cher pentru endometrioza profundă în 50% de cazuri [16, 69].

Prezența unei leziuni profunde de endometrioză, descrisă cu ajutorul USG, asociată cu semne sugestive, sugerează diagnosticul cu EP. Absența unei leziuni vizibile la USG nu elimină diagnosticul cu EP [37].

Alte tehnici de imagistică, cum ar fi RMN și CT, vor fi utilizate la etapa a doua și a treia, în cazul indicației sau ineficienței USG, în funcție de localizarea suspectată a leziunilor EP [31, 41]. Identificarea leziunilor endometrioze extragenitale (peretele abdominal, canalul inghinal, diafragma, plămânul etc.) este relevantă și are un impact important asupra planificării tratamentului chirurgical [29].

Așadar, EP suspectată clinic este o indicație pentru investigații paraclinice de linia a II, cum ar fi USGTV, realizată de un examinator cu experiență în endometrioza sau RMN pelvină [37]. Concluzia examinărilor trebuie să descrie adecvat dimensiunile, localizările anatomice și numărul leziunilor endometrioze [8, 31, 39]. Examenul RMN și USG (TV, TR, abdominală) sunt considerate individuale pentru a evalua extensia endometriozei multifocare. În cazul de discordanță între examenul clinic, ecografic și RMN, pacienta va fi îndrumată la un centru terțiar pentru reevaluarea diagnosticului, poate fi propusă a doua interpretare RMN de către un radiolog cu experiență.

Endometrioza ligamentelor uterosacrale, vaginului și septulului rectovaginal poate fi diagnosticată cu sensibilitatea și specificitatea mai înaltă cu ajutorul RMN, comparativ cu USG. RMN permite detectarea localizărilor specifice, cum ar fi parametrele și localizările digestive extrapelvine.

EP recto-sigmoidiană USGTV, realizată de un examinator cu experiență în endometrioza, este mai sensibilă decât RMN [37, 40, 43]. Pentru a confirma și a specifica caracteristicile implicării intestinale este nevoie de un examen țintit: eco-endoscopie rectală sau colonoscopie virtuală [37], care vor furniza informații despre numărul de leziuni endometrioze digestive, înălțimea leziunilor în raport cu anusul, gradul de infiltrare și gradul de stenoză a intestinului infiltrat de leziunea endometriozei, pentru a organiza asistență multidisciplinară. Se recomandă evaluarea implicării musculaturii intestinale și distanța dintre marginea inferioară a leziunii și marginea anală, ce are un impact asupra tipului de intervenție chirurgicală preconizată. Pentru localizările rectale și sigmoidiene sunt recomandate EEnR, USGTR [10]. În cazul localizărilor colonice situate în amonte, pentru aprecierea îngroșării concentrice a peretelui și leziunii poliploide cu/fără noduli de suprafață, este utilizat Colo-CT. Colonoscopia virtuală adăugă informații noi suplimentare la RMN, permite efectuarea unei biopsii și este utilă pentru diagnosticul diferențial [55, 78], identifică stenoza sau leziunile intraluminal, dar nu oferă informația suficientă despre prezența, localizarea și mărimea endometriozei în peretele intestinal. Co-

lonoscopia este indicată la pacientele cu hematochezia pentru diagnosticul diferențial al bolii intestinale primare [28].

Pentru endometrioza urinară sunt utilizate USGTV și RMN, care permit detectarea leziunilor vezicale și a ureterohidronofrozei [37]. USGTV este suficient pentru a diagnostica endometrioza vezicii urinare în majoritatea cazurilor. De obicei, leziunile sunt localizate pe peretele dorsal sau în fundul vezicii urinare. O vezică parțial umplută îmbunătățește evaluarea sonografică, în timp ce o vezică plină o face mai dificilă [41]. RMN este utilă pentru identificarea relației dintre nodul și ostia ureterală și în cazul endometriozei rectovaginale suplimentare [1, 14]. Endometrioza poate infiltra peritoneul, ligamentele uterosacrale, adventiția ureterală și țesutul conjunctiv înconjurător cu comprimarea extrinsecă a peretelui ureteral datorită răspunsului inflamator și fibrozei. Endometrioza ureterală intrinsecă are loc în 20% de cazuri de implicare ureterală și în 50-60% de cazuri de E urinară se stăbilește dilatația sistemului pielocaliceal [35, 48, 58]. Fiecare pacientă cu EP necesită ecografia renală obligatorie pentru diagnosticul precoce a hidronefrozei silențioase [28, 51]. Hidronefroza necesită o evaluare a funcției renale preoperatorie, pe de o parte. De pe altă parte, evaluarea funcției vezicii urodinamice este utilă preoperator pentru că intervenția chirurgicală pentru endometrioza profundă poate induce disfuncție, cauzată de traumatizarea chirurgicală a nervului [25]. Imagistica, inclusiv urografia intravenoasă, USGTV de înaltă rezoluție, renografia radioizotopică, RMN sau CT de contrast, se efectuează conform protocoalelor locale. Obstrucția în stadiu incipient este vizualizată de USGTV în 50% de cazuri [14].

Cistoscopia pre- sau intraoperatorie este recomandată pentru endometrioza vezicii urinare cu scop de vizualizare a nodulilor submucoși și localizarea lor în raport cu joncțiunea ureterovezicală [19, 32]. În 50% de cazuri a endometriozei urinare prin cistoscopia sunt descoperite leziuni tipice endometrioze nodulare roșii sau albastre [50]. Implicarea stratului exterior al mușchiului detrusor nu poate fi exclusă prin

cistoscopie. O biopsie este necesară doar pentru diagnostic diferențial, când sunt suspectate alte boli, cum ar fi carcinomul urotelial sau cistita interstițială. Plasarea stenturilor ureterale este avantajoasă în cazul tratamentului chirurgical al endometriozei.

Laparoscopia diagnostică se recomandă atunci când există suspiciune clinică de endometrioza, când examinarea preoperatorie nu a obiectivizat leziunile endometriozei profunde este recomandată când sarcina este o prioritate pentru pacientă sau în prezența durerii și lipsa efectului tratamentului conservator [42, 57]. Intraoperator se recomandă examinarea vizuală a firidelor parietocolice, cupolei diafragmatice, ficatului, epiplonului, tractului digestiv, spațiului vezicouterine, ligamentelor uterosacrale, spațiului Douglas, uterului, trompelor

uterine, ovarelor, fosei ovariane, parametrilor și urețelor, cu descrierea lor în protocol postoperator, inclusiv aderențele și diferite tipuri de leziuni cu mărimea și localizarea acestora [22, 72]. Pentru descrierea leziunilor endometrioze sunt utilizate clasificările ENZIAN, rASRM și EFI. Pentru confirmarea diagnosticului cu E se recomandă biopsie a leziunilor tipice sau atipice [37]. Un rezultat morfologic pozitiv confirmă diagnosticul de endometrioză, negativ — nu exclude prezența sa. În toate cazurile cu EP, biopsia este necesară pentru a exclude malignitatea. Laparoscopia, ca standard de aur pentru diagnosticarea tuturor formelor endometriozei, este insuficientă în diagnosticul focarelor endometrioze extraperitoneale. În consecință, endometrioza depistată prin metode imagistice (elemente caracteristice și specifice, ca: chisturi și / sau leziuni profunde) nu necesită confirmare laparoscopică a diagnosticului, dar suspectarea EP necesită investigații paraclinice suplimentare [37].

Afectarea nervilor. Distrugerea fibrelor nervoase poate fi realizată, de pe o parte, în urma răspândirii leziunilor EP, pe de altă parte, îndepărtarea radicală a endometriozei poate duce la traumatizarea nervilor, cu apariția simptomelor corespunzătoare [18, 67]. Implicarea în procesul patologic al nervilor simpatici și parasimpatici (plexul hipogastric și nervii splanchnici) duce la o disfuncție a organelor pelvine (disfuncție a vezicii urinare și intestinului, tulburări ale lubrifierii vaginale) [67]. Leziunea nervilor somatici (plexul sacral și nervul sciatic) duce la simptome neurologice corespunzătoare.

Neuropelveologia, ca o metodă micro-neurochirurgicală laparoscopică terapeutică, oferă o abordare optimă a nervilor somatici pelvieni [67]. Diagnosticul preoperator exact de afectare a nervilor, tehnicile chirurgicale specializate pentru protejarea nervilor și metodele de eliminare a endometriozei apropiate de nerv sunt realizate numai de specialiștii cu experiență în domeniu [68]. Leziuni extrapelvice. Metodele diagnostice a leziunilor endometriotice extra-pelvine includ examinarea fizică (palpare), RMN și USG. Stabilirea diagnosticului complet cu planificarea intervenției chirurgicale va reduce riscul unei rezecții incomplete. Endometrioza peretelui abdominal (afectarea cicatriciului postcezarian sau posthisterectomic, a zonelor ombilicale și inghinale) necesită examinarea preoperatorie cu RMN pentru determinarea dimensiunilor și profunzimii nodulilor, leziunilor musculare sau aponevrozei, pentru excizia lor chirurgicală completă. O plasă este utilizată pentru a închide defecte mari. RMN (în special, rezoluție ridicată în vizualizările T1 frontale, axiale și sagitale) relevă endometrioza diafragmei. Leziunile mai mari de 5 mm sau cu sângerări recente sunt mai bine vizualizate. Leziunile mici pot fi detectate în timpul intervenției chirurgicale. O examinare laparoscopică trans-ombilicală a diafragmei vizualizează doar partea sa ventrală. Cu toate acestea, leziunile situate în spatele ficatului sunt, de obicei, asociate cu leziunile vizibile prin satelit la partea ventrală a diafragmei [15].

**EP și tactica chirurgicală.** Infiltrarea țesutului endometrial pe peritoneul parietal abdominal și pelvian duce la afectarea cu modificări fibrotice a structurilor retroperitoneale. Anatomia bazinului mic cu EP este sever distorsionată. Poziția anatomică normală a ureterului poate fi modificată în mod semnificativ printr-un proces endometrioid, de exemplu, deplasarea medială datorită fibrozei înconjurătoare, stricturii ureterale duce la un hidroureter și hidronefroza. Nodulii endometriozi ai vezicii urinare pot invada structurile înconjurătoare și disloca ligamentele rotunde ale uterului. Intestinul sigmoid localizat intraperitoneal și rectul retroperitoneal sunt adesea implicate în procesul endometriot. Nodulii endometriozi ai septului rectovaginal duc la fuziunea colonului recto-sigmoid cu partea dorsală a uterului, colului uterin și vaginului. Astfel, retragerea structurilor înconjurătoare este obișnuită și necesită planificarea tacticii pre- și intraoperatorie. Reperele anatomice ale bazinului mic au o importanță majoră în procedurile chirurgicale. Pregătirea sau disecția spațiilor anatomice specifice (Latsko, Okabayashi, Yabuki) ajută la identificarea acestor repere, facilitând îndepărtarea completă și sigură a leziunilor profunde [15, 28, 43].

Planurile fertile a pacientei și indicațiile pentru intervenția chirurgicală sunt discutate preoperator, intraoperator. Astfel, se determină strategia reproductivă a managementului pacientei folosind EFI [10]. FIV este recomandată pacientelor operate anterior cu rezervă ovariană scăzută sau infertilitate de factor masculin. Congelarea ovocitelor este recomandată în cazurile de endometriom ovarian coexistent [28].

Anamneza pacientei chirurgicale are o importanță deosebită, deoarece riscul de complicații intra- și postoperatorii a tractului urinar sau a intestinului sunt mai rare la femeile care au suferit proceduri chirurgicale [29].

Abordarea multidisciplinară permite rezecția completă a leziunilor endometrioze și ameliorarea calității vieții la pacientele cu EP [24]. Intraoperator se recomandă documentarea următoarelor informații: localizarea leziunilor EP; ligamentele uterosacrale, inclusiv infiltrarea ureterelor; septul rectovaginal, inclusiv implicarea peretelui vaginal/mucoasei; intestinului, inclusiv implicarea stratului muscular; vezica urinară, inclusiv afectarea stratului muscular și a ostiei ureterelor; alte părți ale bazinului; localizările extrapelvice; implicarea ovarelor; dimensiunile leziunilor; numărul leziunilor; gradul de implicare a organelor și structurilor adiacente [29].

Strategia chirurgicală depinde de mărimea leziunilor endometrioze, activitatea și localizarea procesului patologic, precum și de vârsta pacientei, planurile reproductivă și rezultatele intervențiilor anterioare. Accesul endoscopic a devenit standardul de aur pentru EP. Echipa chirurgicală trebuie să fie organizată în conformitate cu volumul intervenției preconizată. La necesitate, ar trebui să includă un chirurg, urolog, proctolog, chirurg plastic, care se află sub îndrumarea unui ginecolog — specialist care înțelege patologia endometriozei și ne-

voile unei femei. Pentru a reduce riscul de complicații postoperatorii, se poate alege o intervenție chirurgicală în mai multe etape și se poate utiliza strategiile preoperatorii pentru o excizie sigură și completă a leziunii endometrioze: pregătirea intestinului (preparare mecanică și clismă, decontaminare intestinală cu antibiotice intraluminale), stenting ureteral (când se planifică o intervenție chirurgicală a vezicii urinare, ureterelor sau anamnezei chirurgicale pe ureterii), manipulator uterin și sondă rectală [29].

Cu toate acestea, ca și intervenția medicală, intervenția chirurgicală nu este întotdeauna de succes și este, de asemenea, asociată cu riscuri relevante clinice [9, 17]. Eșecul tratamentului poate fi parțial atribuit eterogenității endometriozei și, în cazul intervenției chirurgicale, este direct corelat cu experiența chirurgicală, complexitatea fiecărui caz și localizările anatomice ale bolii.

**Terapie conservatorie.** Medicina contemporană sugerează toate tipurile disponibile de tratament pentru endometrioza profundă, include medicamente, intervenții chirurgicale sau o combinație a acestora [38].

De pe o parte, după cum s-a menționat mai sus, endometrioza profundă este cea mai severă formă de endometrioza, diferind în mecanisme patogenetice și manifestări clinice. Exprimarea neuropeptidelor proinflamatorii (IL-33, CRH și urocortină), a receptorilor acestora (CRH-R2), a markerilor stresului oxidativ și a enzimelor inflamatorii (fosfolipaza-grupa A2 IIA, COX-2) este semnificativ mai mare în EP decât în alte forme, care susțin factorii de inflamație, aderența organelor la peritoneu, angiogeneza și neurogeneza. Astfel, alegerea unui tratament medical pentru EP este o problemă a medicinei moderne complexă și larg discutată. Medicamentele existente nu își arată eficacitatea în EP. De exemplu, contraceptivele orale cresc expresia mRNA-ului COX2 în endometru, ceea ce previne ameliorarea durerii la pacienții cu EP [66]. Factorii epigenetici, activarea enzimelor proinflamatorii și stresul oxidativ în focarele EP contribuie la creșterea rezistenței receptorilor de progesteron. Acest fapt explică, de asemenea, ineficiența progestinelor și a COC în tratamentul pacienților cu EP [34].

Pe de altă parte, la acest moment, ca medicamente de I-a linie în tratamentul EP, sunt considerate progestativele (Dienogest, DIU cu LNG sau un implant subcutan cu etonogestrel) și COC per continuum. Pentru linia a II-a sunt recomandate aGnRH cu add-back terapie, anGnRH și inhibitori ai aromatazei în combinație cu COC/ progestogeni/ aGnRH/ anGnRH (în cazul eșecului de tratament conservator sau chirurgical).

Așadar, tratamentul medicamentos al EP necesită inovații urgente bazate pe o înțelegere mai profundă a principalelor caracteristici ale bolii, a diferitelor fenotipuri și idiosincrazii, cu trecerea de la tratamentul pur hormonal la combinația de noi medicamente care pot restabili diverse mecanisme homeostatice perturbate de procesul endometrioid [34]. Oamenii de știință propun

noi grupuri de medicamente care încă trebuie supuse studiilor clinice — antagoniști CRH-R2, inhibitori 450 aromataze [66].

Prin urmare, în prezent, intervenția chirurgicală este cea mai bună opțiune pentru tratarea pacienților cu EP, iar îndepărtarea completă a leziunilor este crucială pentru eliminarea simptomelor acestei patologii [33, 54, 66]. Excizia incompletă a leziunii EP în timpul intervenției chirurgicale este un factor de risc important pentru recurență, iar timpul corect pentru prima intervenție chirurgicală și natura sa radicală ajută la reducerea recurențelor, repetării intervențiilor chirurgicale și la păstrarea fertilității femeii [53].

În plus față de terapia medicală cu hormoni și analgezice, s-a demonstrat că intervenția chirurgicală îmbunătățește calitatea vieții pacienților care suferă de EP [13, 45].

Așa dar, endometrioza profundă, una din cele mai agresive forme de E, este o boală enigmatică, multifacetică, în care multe momente rămân încă neelucidate. Paradigma de bază este diagnosticul precoce din adolescență cu implementarea tehnologiilor noi, tratamentul neinvaziv, abordare multidisciplinară cu formarea centrelor de excelență în domeniul cercetării E, păstrarea funcției reproductive și îmbunătățirea CV a pacienților cu EP.

## BIBLIOGRAFIE

1. Aas-Eng K, Salama M, Sevela U et al. Learning curve for detection of the distal part of ureters by transvaginal sonography (TVS): a feasibility study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019.
2. Abou-Setta AM, Houston B, Al-Inany HG, Farquhar C. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 12013: CD005072.
3. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril* 2010;94: 1609–1615.
4. Ashrafi M., Sadatmahalleh S.J., Akhoond M.R., Talebi M. Evaluation of risk factors associated with endometriosis in infertile women. *Int. J. Fertil. Steril.* 2016; 10( 1): 11-21.
5. Backonja U., Buck Louis G.M., Lauver D.R. Overall adiposity, adipose tissue distribution, and endometriosis: a systematic review. *Nurs. Res.* 2016; 65(2): 151-66.
6. Baranov V., Malysheva O., Yarmolinskaya M. Pathogenomics of endometriosis development. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(7). pii: E1852. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms19071852>
7. Bazot M, Darai E. Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques. *Fertility and sterility* 2017;108: 886-894.

8. Bazot, M., Bharwani, N., Huchon, C., Kinkel, K., Cunha, T., Guerra, A., Manganaro, L., Buñesch, L., Kido, A., Togashi, K., Thomassin-Naggara, I. and Rockall, A. (2016). European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of pelvic endometriosis. *European Radiology*, 27(7), pp.2765-2775.
9. Becker CM, Gattrell WT, Gude K, Singh SS. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review. *Fertil Steril* 2017;108:125–136
10. Belghiti J, Thomassin-Naggara I, Zacharopoulou C, Zilberman S, Jarbouli L, Bazot M, et al. Contribution of Computed Tomography Enema and Magnetic Resonance Imaging to Diagnose Multifocal and Multicentric Bowel Lesions in Patients With Colorectal Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015 Aug;22(5):776–84.
11. Borghese B., Zondervan K.T., Abrao M.S., Chapron C., Vaiman D. Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis. *Clin. Genet.* 2017; 91(2): 254- 64. <https://dx.doi.org/10.1111/cge.12897>
12. Bourdel N, Alves J, Pickering G et al. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? *Hum Reprod Update*. 2015;21: 136-152.
13. Byrne D, Curnow T, Smith P, Cutner A, Saridogan E, Clark TJ, Centres BE. Laparoscopic excision of deep rectovaginal endometriosis in BSGE endometriosis centres: a multicentre prospective cohort study. *BMJ Open* 2018;8:e018924.
14. Carfagna P, De Cicco Nardone C, De Cicco Nardone A et al. Role of transvaginal ultrasound in evaluation of ureteral involvement in deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51: 550-555.
15. Ceccaroni M, Roviglione G, Mautone D et al. Anatomical Landmarks in Deep Endometriosis Surgery Minimally Invasive Gynecology. 2018. Springer, pp. 45-59.
16. Chapron C, Pietin-Vialle C, Borghese B, Davy C, Foulot H, Chopin N (2009) Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 92:453–457
17. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Human reproduction* 2003;18: 157-161.
18. Chiantera V, Petrillo M, Abesadze E et al. L a p a r o s c o p i c Neuronavigation for Deep Lateral Pelvic Endometriosis: Clinical and Surgical Implications. *J Minim Invasive Gynecol* 2018;25: 1217-1223.
19. Collinet P, Marcelli F, Villers A et al. Management of endometriosis of the urinary tract. *Gynecol Obstet Fertil* 2006;34: 347-352.
20. Condous G, Van Calster B, Van Huffel S et al. What is the value of preoperative bimanual pelvic examination in women undergoing laparoscopic total hysterectomy? *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14: 334-338
21. Culley L. et al. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review // *Human reproduction update*. – 2013. – T. 19. – №. 6. – C. 625-639.
22. Daniela Angerame Yela, Iuri de Paula Quagliato, Cristina Laguna Benetti-Pinto, Quality of Life in Women with Deep Endometriosis: A Cross-Sectional Study — *Rev Bras Ginecol Obstet* 2020;42(2):90–95
23. De Graaff AA, D'Hooghe TM, Dunselman GA, Dirksen CD, Hummelshoj L, Consortium WE, et al. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. *Human reproduction*. 2013 Oct;28(10):2677-85. PubMed PMID: 23847114.
24. De Graaff AA, Van Lankveld J, Smits LJ, Van Beek JJ, Dunselman GA. Dyspareunia and depressive symptoms are associated with impaired sexual functioning in women with endometriosis, whereas sexual functioning in their male partners is not affected. *Human reproduction*. 2016 Nov;31(11):2577-86. PubMed PMID: 27619771.
25. de Lapasse C, Renouvel F, Chis C et al. Urinary functional and urodynamic preoperative evaluation of patients with deep pelvic surgical endometriosis: about 12 cases. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36: 272-277.
26. de Paula Andres M. et al. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review // *Archives of gynecology and obstetrics*. – 2015. – T. 292. – №. 3. – C. 523-529.
27. Dinsdale N, Nepomnaschy P, Crespi B. The evolutionary biology of endometriosis. *Evolution, Medicine, and Public Health*. 2021;9(1):174-191. doi:10.1093/emph/eoab008.
28. ESGE-ESHRE and WES Working group, Saridogan E, Becker CM, Feki A et al. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis-part 1: ovarian endometrioma. *Gynecol Surg* 2017 14: 27 (simultaneous publication in *Human Reproduction Open*)
29. ESGE, ESHRE, and WES working group; Joerg Keskstein, Christian M Becker, Michel Canis, Anis Feki, Grigoris F Grimbizis, Lone Hummelshoj, Michelle Nisolle, Horace Roman, Ertan Saridogan, Vasilios Tanos, Carla Tomassetti, Uwe A Ulrich, Nathalie Vermeulen, Rudy Leon De Wilde, Recommendations for the surgical treatment of endometriosis. Part 2: deep endometriosis, *Hum Reprod Open*. 2020 Feb 12;2020(1):hoaa002. doi: 10.1093/hropen/hoaa002. eCollection 2020.
30. ESHRE Endometriosis GDG, Endometriosis, Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology, 2022



31. Exacoustos C, Zupi E, Piccione E. Ultrasound Imaging for Ovarian and Deep Infiltrating Endometriosis. *Semin Reprod Med* 2017;35: 5-24
32. Fadhlaoui A, Gillon T, Lebbi I et al. Endometriosis and VesicoSphincteral Disorders. *Front Surg* 2015;2: 23.
33. FCV2- En-bloc resection of “the butterfly area” for deep infiltrating endometriosis Suruchi Pandey1, Shaheen Khazali1, Centre for Endometriosis and Minimally Invasive Gynaecology CEMIG, Ashford & St. Peter’s Hospital, Chertsey, UK., Chertsey, UK Abstracts of Oral, Poster and Video Presentations British Society for Gynaecological Endoscopy Silver Jubilee Meeting ‘Preparing for a Golden Era’ Central Hall Westminster, London 4th & 5th June 2015
34. Fernando M. Reis, Larissa M. Coutinho, Silvia Vanuccini, Frédéric Batteux, Charles Chapron, and Felice Petraglia,\* Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure — *Human Reproduction Update*, Vol.26, No.4, pp. 565–585, 2020 Advance Access Publication on May 15, 2020 doi:10.1093/humupd/dmaa009
35. Gałczyński K. et al. Ovarian endometrioma—a possible ending in adolescent girls and young women: a mini-review // *Journal of ovarian research*. – 2019. – T. 12. – №. 1. – C. 1-8.
36. Gheorghe Paladi, *Ginecologie*, ISBN 9975-61-028-5, p. 173 — 182
37. Ghidul de endometrioza, Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România; Colegiul Medicilor din România, 2019.
38. Giudice LC (2010) Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med* 362: 2389–2398
39. Gonçalves FC, Andres MP, Passman LJ, Gonçalves MOC, Podgaec S. A systematic review of ultrasonography-guided transvaginal aspiration of recurrent ovarian endometrioma. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. juill 2016;134(1):3-7.
40. Grammatico D, Gonzalez A, Nicholson R et al. Endometriosis: a correlation between high resolution nuclear magnetic resonance and laparoscopic findings. 13TH WORLD CONGRESS on ENDOMETRIOSIS 2017
41. Guerriero S, Saba L, Pascual MA et al. Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and metaanalysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51: 586-595.
42. Guideline N. Endometriosis: diagnosis and management, NICE guideline [NG73] Published: 06 September 2017.
43. Hudelist G, English J, Thomas AE et al. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37: 257-263.
44. International working group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES, Nathalie Vermeulen, Mauricio S Abrao et al. Endometriosis classification, staging and reporting systems: a review on the road to a universally accepted endometriosis classification. *Human Reproduction Open*, Volume 2021, Issue 4, 2021, hoab025, <https://doi.org/10.1093/hropen/hoab025>
45. Jacobson TZ. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD011031.;
46. Keckstein J. et al. The #Enzian classification for the diagnosis and surgery of endometriosis: a narrative review. *Gynecol Pelvic Med*. 2021, doi: 10.21037/gpm-21-38
47. Keckstein J, Liselotte Mettler, Meinhold-Heerlein I (eds). Endometriosis: A concise practical guide to current diagnosis and treatment, *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2018 Sep; 19(3): 173–175. doi: 10.4274/jtgga.2018.0026.
48. Knabben L, Imboden S, Fellmann B, Nirgianakis K, Kuhn A, Mueller MD. Urinary tract endometriosis in patients with deep infiltrating endometriosis: prevalence, symptoms, management, and proposal for a new clinical classification. *Fertility and Sterility*. 2015 Jan;103(1):147–52.
49. Koninckx PR, Meuleman C, Oosterlynck D et al. Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentration. *Fertility and sterility* 1996;65: 280-287.
50. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Candiani M, Somigliana E, Viganò P, Vercellini P. Bladder Endometriosis: A Systematic Review of Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, Impact on Fertility, and Risk of Malignant Transformation. *European Urology*. 2017 May;71(5):790–807.
51. Lusuardi L, Hager M, Sieberer M et al. Laparoscopic treatment of intrinsic endometriosis of the urinary tract and proposal of a treatment scheme for ureteral endometriosis. *Urology* 2012;80: 1033-1038
52. M, Vignali M (2003) Ovarian endometriosis: from pathogenesis to surgical treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol* 15:321–326
53. Manuel Maria Ianieri, MD, Daniele Mautone, MD, and Marcello Ceccaroni, MD, PhD — Recurrence in Deep Infiltrating Endometriosis: A Systematic Review of the Literature – *JMIG, VOLUME 25, ISSUE 5, P786-793, JULY 01, 2018*
54. Marina de Paula Andres, Giuliano M Borrelli, Rosanne M Kho, Mauricio S Abrão The current management of deep endometriosis: a systematic review — *Minerva Ginecol*. 2017 Dec;69(6):587-596. doi: 10.23736/S0026-4784.17.04082-5. Epub 2017 May 25.
55. Mehedintu C, Brinduse LA, Bratila E et al. Does Computed Tomography-Based Virtual Colonoscopy Improve the Accuracy of Preoperative Assess-

- ment Based on Magnetic Resonance Imaging in Women Managed for Colorectal Endometriosis? *J Minim Invasive Gynecol* 2018;25: 1009-1017
56. Montanari E, Dauser B, Keckstein J, Kirchner E, Nemeth Z, Hudelist G. Association between disease extent and pain symptoms in patients with deep infiltrating endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2019; 39:845–851.
  57. National Institute for health and Care Excellence. Endometriosis: diagnosis and management. Nice. 17 févr 2017; Clinical guideline.
  58. Nezhat C, Falik R, McKinney S, King LP. Pathophysiology and management of urinary tract endometriosis. *Nat Rev Urol.* 2017 Jun;14(6):359–72.
  59. Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C et al. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2: CD009591.
  60. Nisenblat V. et al. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2016. – №. 2.
  61. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997;68:585–596.
  62. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d’Hooghe T, de Cicco NF, de Cicco NC, Jenkinson C, Kennedy SH, Zondervan KT, World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women’s Health C (2011) Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril* 96:366–373 e368
  63. Oral E. et al. Concomitant endometriosis in malignant and borderline ovarian tumours //Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2018. – T. 38. – №. 8. – C. 1104-1109.
  64. Pantou A. et al. The Role of Laparoscopic Investigation in Enabling Natural Conception and Avoiding in vitro Fertilization Overuse for Infertile Patients of Unidentified Aetiology and Recurrent Implantation Failure Following in vitro Fertilization //Journal of clinical medicine. – 2019. – T. 8. – №. 4. – C. 548
  65. Parazzini F, Esposito G., Tozzi L., Noli S., Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017; 209: 3-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.04.021>
  66. Patrizia Carrarelli, Alice Luddi, Lucia Funghi, Felice Arcuri, Frederic Batteux, Cynthia Dela Cruz, Claudia Tosti, Fernando M Reis, Charles Chapron, Felice Petraglia — Urocortin and corticotrophin-releasing hormone receptor type 2 mRNA are highly expressed in deep infiltrating endometriotic lesions — *Reproductive BioMedicine Online* (2016) 33, 476–483
  67. Possover M, Forman A, Rabischong B et al. Neuropeptide: New Groundbreaking Discipline in Medicine. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22: 1140-1141.
  68. Rabischong B, Botchorishvili R, Bourdel N et al. [Nerve sparing techniques in deep endometriosis surgery to prevent urinary or digestive functional disorders: Techniques and results: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018;46: 309-313.
  69. Redwine DB (1999) Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertil Steril* 72:310–315
  70. Ripps BA, Martin DC. Correlation of focal pelvic tenderness with implant dimension and stage of endometriosis. *The Journal of reproductive medicine* 1992;37: 620-624.
  71. Rossi V, Tripodi F, Simonelli C, Galizia R, Nimbi FM, Endometriosis-associated pain: a review of quality of life, sexual health and couple relationship. *Minerva Obstet Gynecol.* 2021 Oct;73(5):536-552. doi: 10.23736/S2724-606X.21.04781-3.
  72. Sanjay K. Agarwal, MD; Charles Chapron, MD; Linda C. Giudice, MD, PhD; Marc R. Laufer, MD; Nicholas Leyland, MD; Stacey A. Missmer, ScD; Sukhbir S. Singh, MD; Hugh S. Taylor, MD — Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action , *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, APRIL 2019, p. 354-364
  73. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, Brodsky V, Canis M, Colombo GL, DeLeire T et al (2012) The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod* 27:1292–1299
  74. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Vigano P, Vercellini P, Fedele L (2012) Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertil Steril* 98:1531–1538
  75. Sourial S., Tempest N., Hapangama D.K. Theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int. J. Reprod. Med.* 2014; 2014: 179515. [https:// dx.doi.org/10.1155/2014/179515](https://dx.doi.org/10.1155/2014/179515)
  76. Tirlapur SA, Kuhrt K, Chaliha C, Ball E, Meads C, Khan KS. The ‘evil twin syndrome’ in chronic pelvic pain: a systematic review of prevalence studies of bladder pain syndrome and endometriosis. *International journal of surgery.* 2013;11(3):233-7. PubMed PMID: 23419614.
  77. Ulrich U, Buchweitz O, Greb R, Keckstein J, von Leffern I, Oppelt P, Renner SP, Sillem M, Stummvoll W, De Wilde RL et al (2014) National German Guideline (S2k): guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis: long version — AWMF registry no. 015-045. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 74:1104–1118
  78. van der Wat J, Kaplan MD, Roman H et al. The use of modified virtual colonoscopy to structure a de-

- scriptive imaging classification with implied severity for rectogenital and disseminated endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20: 543-546.
79. Vanhie A, Meuleman C, Tomassetti C et al. Consensus on Recording Deep Endometriosis Surgery: the CORDES statement. *Human reproduction* 2016;31: 1219-1223
80. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum Reprod* 2007;22:266–271.
81. Vitonis AF, Vincent K, Rahmioglu N et al. World Endometriosis Research Foundation Endometriosis Phenome and Biobanking Harmonization Project: II. Clinical and covariate phenotype data collection in endometriosis research. *Fertility and sterility* 2014;102: 1223-1232
82. Wei M., Cheng Y, Bu H., Zhao Y., Zhao W. Length of menstrual cycle and risk of endometriosis: a meta-analysis of 11 case—control studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(9): e2922.
83. Yong L., Weiyuan Z. Association between body mass index and endometriosis risk: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8(29): 46928-36. <https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.14916>.
84. Yosef A, Allaire C, Williams C, Ahmed AG, Al-Hussaini T, Abdellah MS, et al. Multifactorial contributors to the severity of chronic pelvic pain in women. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Dec;215(6):760 e1- e14. PubMed PMID: 27443813.
85. Yotova I., Hsu E., Do C., Gaba A., Sczabolcs M., Dekan S. et al. Epigenetic alterations affecting transcription factors and signaling pathways in stromal cells of endometriosis. *PLoS One*. 2017; 12(1): e0170859. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0170859>.
86. Zhao Y., Gong R, Chen Y., Nwachukwu J.C., Srinivasan S., Ko C. et al. Dual suppression of estrogenic and inflammatory activities for targeting of endometriosis. *Sci. Transl. Med.* 2015; 7(271): 271ra9. <https://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.301062>.
87. Адамян Л.В., ред. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М.: Российское общество акушеров-гинекологов, ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» Минздрава РФ; 2013. 66с.
88. Адамян Л.В., Фархат К.Н., Макиян З.Н., Савилова А.М. Молекулярно-биологическая характеристика эутопического и эктопического эндометрия (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2015; 21(5): 8-16.
89. Пономаренко И.В., А.В. Полоников, М.И. Чурносков. Молекулярные механизмы и факторы риска развития эндометриоза. *Акушерство и гинекология* N3/2019, стр. 26 – 31
90. Эндометриоз. Клинические рекомендации – ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ), Москва 2020
91. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. СПб.: Эко-Вектор; 2017. 615с.