

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ПЛЕВЕН

КАТЕДРА “АКУШЕРСКИ ГРИЖИ”

Д-р Тихомир Панков Тотев

Лапароскопско лечение на тазовата ендометриоза

Автореферат

на дисертация за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”

Научна специалност „Акушерство и гинекология” (03.01.45)

Научен ръководител

Проф. д-р Славчо Томов д.м.н.

Научен консултант

Чл. кор. Проф. д-р Григор Горчев д.м.н.

Официални рецензенти:

Чл. кор. Проф. д-р Григор Горчев д.м.н.

Проф. д-р Стефан Иванов д.м.н.

Плевен, 2016 г.

Дисертационният труд е одобрен и насочен за защита от разширен катедрен съвет на катедра “Акушерски грижи”, МУ – Плевен.

Пациентките, включени в проучването, са оперирани в СБАЛАГ “Света Марина” – гр. Плевен и в Онкогинекологична клиника, МУ – Плевен. Патохистологичните и имунохистохимичните изследвания са проведени в СБАЛАГ “Света Марина” и в катедра “Патологоанатомия”, МУ – Плевен.

Дисертационният труд съдържа 141 страници и е онагледен с 27 приложения, 28 таблици и 7 цветни фигури.

Библиографията обхваща 141 литературни източника, от които 7 на кирилица и 134 на латиница.

СЪДЪРЖАНИЕ

1	ВЪВЕДЕНИЕ.....	5
2	ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	
2.1	<i>ЦЕЛ.....</i>	7
2.2	<i>ЗАДАЧИ.....</i>	7
3	МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ	
3.1	<i>КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ – ОСНОВНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ.....</i>	8
3.2	<i>ДЕФИНИРАНЕ НА ИЗСЛЕДВАНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ.....</i>	8
3.3	<i>МЕТОДИ.....</i>	10
3.3.1	<i>Оперативни методи.....</i>	10
3.3.2	<i>Имунохистохимичен метод за ARID 1A детекция.....</i>	11
3.3.3	<i>Метод за изследване проходимостта на маточните тръби.....</i>	12
3.3.4	<i>Статистически методи.....</i>	12
4	СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ	
4.1	<i>АНАЛИЗ НА ПРОВЕДЕНИТЕ ЛАПАРОСКОПСКИ ОПЕРАЦИИ В ЗАВИСИМОСТ ОТ ПРЕОПЕРАТИВНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ: ЛОКАЛИЗАЦИЯ И РАЗМЕР НА ЕНДОМЕТРИОЗНИТЕ ЛЕЗИИ, СТЕПЕН НА ТЕЖЕСТ НА ЕНДОМЕТРИОЗАТА, ВЪЗРАСТ И СТЕРИЛИТЕТ.....</i>	14
4.2	<i>ВЛИЯНИЕ НА ФАКТОРИТЕ ПРЕДШЕСТВАЩИ КОРЕМНИ ОПЕРАЦИИ И ПРИДРУЖАВАЩИ ГИНЕКОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ ВЪРХУ ПОКАЗАТЕЛИТЕ: ОПЕРАТИВНО ВРЕМЕ, ПОСТОПЕРАТИВЕН ПРЕСТОЙ, ИНТРА- И ПОСТОПЕРАТИВНИ УСЛОЖНЕНИЯ, КОНВЕРСИЯ.....</i>	31
4.3	<i>СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ПЕРИОПЕРАТИВНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ: ОПЕРАТИВНО ВРЕМЕ, ПОСТОПЕРАТИВЕН ПРЕСТОЙ, КРЪВОЗАГУБА И НАСТЪПИЛИ УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЛАПАРОСКОПСКИ ОПЕРАЦИИ И ПРИ ОПЕРАЦИИ С ОТВОРЕН ДОСТЪП.....</i>	41
4.4	<i>ЕКСПРЕСИЯ НА ТУМОРСУПРЕСОРНИЯ ГЕН ARID 1A В ЕНДОМЕТРИОИДНИ ЯЙЧНИКОВИ КИСТИ - БИОМАРКЕР ЗА МАЛИГНЕНАТА ИМ ТРАНСФОРМАЦИЯ В СВЕТЛОКЛЕТЪЧНИ И ЕНДОМЕТРИОИДНИ КАРЦИНОМИ.....</i>	49
4.5	<i>ТУБАРЕН ФАКТОР ЗА СТЕРИЛИТЕТ ПРИ ТАЗОВА ЕНДОМЕТРИОЗА.....</i>	55
5	ИЗВОДИ.....	65
6	ПРИНОСИ.....	68

Списък на използваните съкращения

ДИЕ	Дълбока инфилтрираща ендометриоза
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
ARID 1A	AT-Rich Interactive Domain 1A
ЕАОС	Endometriosis-Associated Ovarian Carcinoma(s)
ЕnOC	Endometrioid Ovarian Carcinoma(s)
IVF/ET	In Vitro Fertilization/Embryo Transfer
LAVH	Laparoscopically-Assisted Vaginal Hysterectomy
OCCC	Ovarian Clear Cell Carcinoma(s)
ТАН	Total Abdominal Hysterectomy
TLH	Total Laparoscopic Hysterectomy

ВЪВЕДЕНИЕ

Ендометриозата е бенигнено, естроген-зависимо хронично възпалително заболяване, което засяга 5% до 10% от жените в репродуктивна възраст, в 30% се асоциира с първичен или вторичен стерилитет (Giudice и Као, 2004) (46). Тя е с непредсказуемо рекурентно протичане, като честотата на рецидивите е в диапазон от 5% до 20% за година (Endometriosis UK, 2012) (38). Ендометриозата е най-честата индикация за оперативна лапароскопия и обикновено се установява като вторична находка по време на лапароскопия по друг повод (Almeida и кол., 2008; Belaisch, 2010) (12, 18). При 17% от гинекологичните операции (чрез лапаротомия и лапароскопия) се открива ендометриоза (Acien и Velasco, 2013) (8).

Честотата на заболяването в САЩ е 1.3/1000 хоспитализирани жени във възрастта между 15-44 години (Cramer и Missmer, 2002) (33). В Германия през 2006 г. са хоспитализирани за лечение на ендометриоза 20835 пациентки (1.27/1000 жени в репродуктивна възраст) (Oppelt и кол., 2012) (90).

Много изследвания през последните години сочат статистически сигнификантно трикратно повишен риск за развитие на ендометриоиден и светлоклетъчен овариален рак сред жените с голяма давност на ендометриоза (Worley и кол., 2013) (134). Загуба на активността на туморсупресорния ген ARID 1A се наблюдава при някои бенигнени ендометриоидни кисти и се счита за ключов механизъм и ранна стъпка в малигнената им трансформация (Samartzis и кол., 2012; Yamamoto и кол., 2012) (104, 137).

Ендометриозата е голям проблем за жените, здравните системи и обществото. Намаленото качество на живот е най-важният предиктор за директни здравни грижи и тотални разходи, а те са по-големи при по-висока степен на тежест на заболяването, наличие на тазова болка, наличие на

стерилитет, както и по-голям брой изминали години от поставянето на диагнозата. Изчислените средни разходи за лечение на хирургично доказана ендометриоза в Канада са 5200 \$ за пациент (Levy и кол., 2011) (72), а за Германия са 3056 € (Oppelt и кол., 2012) (90).

Настоящото лечение включва хормонални медикаменти, хирургия (чрез лапаротомия и минимално-инвазивно) и комбинирана терапия. То е насочено основно към редуциране на хроничната тазова болка и подобряване на фертилитета (Acien и Velasco, 2013) (8). Лапароскопският подход е златен стандарт в съвременното хирургично лечение на тазовата ендометриоза.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

2.1 Цел

Като анализираме периоперативните показатели на лапароскопския подход за лечение на тазовата ендометриоза, да определим неговите възможности и клинично значение в съвременната гинекологична хирургия.

2.2 Задачи

- 1. Да анализираме видовете проведени лапароскопски операции в зависимост от преоперативните показатели: размер и локализация на ендометриозните лезии, степен на тежест на ендометриозата, възраст и стерилитет.*
- 2. Да проучим влиянието на факторите предшестващи коремни операции и придружаващи гинекологични заболявания върху показателите: оперативно време, постоперативен престой, интра- и постоперативни усложнения, конверсия.*
- 3. Да изследваме периоперативните показатели: оперативно време, постоперативен престой, кръвозагуба, настъпили усложнения и да проведем сравнителен анализ при лапароскопски операции и при операции чрез отворен достъп.*
- 4. Да проучим честотата на експресия на туморсупресорния ген ARID 1A при ендометриоидни яйчникови кисти и прогностичното му значение като биомаркер за малигнената им трансформация в светлоклетъчни и ендометриоидни яйчникови карциноми.*
- 5. Да изследваме честотата и особеностите на тубарния фактор за стерилитет при тазова ендометриоза и разработим наш алгоритъм за лечебен подход.*

3 МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

3.1 Клиничен контингент – основни характеристики

Изследваният клиничен контингент обхваща 390 жени със средна възраст $33,93 \pm 9,64$ години в интервала между 14 и 88. Извадката е разделена на три групи за целите на дисертационния труд:

- Група I - 336 пациентки с ендометриоза, оперирани лапароскопски в СБАЛАГ “Света Марина” - Плевен за периода 2008 - 2014 г.;
- Група II - контролна група от 39 пациентки с ендометриоза, оперирани чрез отворен достъп в СБАЛАГ “Света Марина” - Плевен за периода 2008 - 2014 г.;
- Група III - контролна група от 15 пациентки със злокачествени овариални тумори, от които 11 оперирани в Онкогинекологична клиника на УМБАЛ „Георги Странски” - Плевен и 4, оперирани в СБАЛАГ “Света Марина” - Плевен за периода 2012 - 2014 г.

Степента на тежест на ендометриозата (clinical endometriosis severity score) при пациентките от групи I и II беше определена интраоперативно в 4 степени по критериите на ревизираната класификация на American Society for Reproductive Medicine (rASRM) (1997) (14).

Стадият на овариалните карциноми (staging) от група III беше определен съгласно стадиращата система на International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) (2014) (55), а хистологичният субтип - съгласно WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs (2014) (68).

3.2 Дефиниране на изследваните показатели

Размер и локализация на тазовите ендометриозни огнища

Регистрирани са трите основни форми на тазова ендометриоза:

Яйчникова ендометриоза - диаметърът на ендометриомите е измерен в сантиметри и те са разпределени в три групи – левостранни, десностранни и двустранни.

Перитонеална ендометриоза - отчетени са повърхностните ендометриозни импланти отделно за следните структури: тазов перитонеум (на везико-утеринния и ректо-утеринния сак), сакроутеринни връзки, сероза на матката, маточни тръби и повърхност на яйчниците. Като мултифокална локализация е определено засягането на повече от една тазова структура.

Дълбока инфилтрираща ендометриоза - локализацията и размерът на тези лезии са отчетени съгласно приетия консенсус.

Оперативно време

Оперативното време се определя в минути като интервал от инцизията на кожата на предната коремна стена (лапароскопски/отворени операции) до поставянето на последния конец на кожата на корема (лапароскопски/отворени операции) (incision time - skin closed time).

Кръвозагуба

За оценка на кръвозагубата се измерват стойностите на хемоглобина (г/л) и хематокрита предоперативно и на първия ден след операцията.

Следоперативен болничен престой

Следоперативният болничен престой се определя в часове от приключването на операцията до изписването.

Усложнения

Пациентките са наблюдавани за усложнения до 4 седмици след операцията. Усложненията се разглеждат като големи и малки и като интраоперативни и ранни следоперативни. Към големите усложнения се отнасят нараняването на стомаха, червата, пикочния мехур и уретера, както и съдови лезии, водещи до хемоперитонеум, налагащ ре-операция и хемотрансфузия. Като малки усложнения се определят инфекциите на оперативната рана, целулитът на влагалищния чукан, хематомите на предната коремна стена, кръвотеченията от влагалищния чукан и оперативната рана, които не налагат хемотрансфузия.

Хемотрансфузия

Регистрират се хемотрансфузиите, които се извършват интраоперативно и до 24-я час след операцията.

Конверсия

Когато в хода на една лапароскопска операция се налага да се премине към абдоминална такава, случаят се оценява като конверсия.

3.3 Методи

3.3.1 Оперативни методи

Видове проведени лапароскопски операции

На група I - 336 пациентки, оперирани лапароскопски, са проведени интервенции от всички степени на трудност (по Chapron и Querleu) на ендометриозните лезии и придружаващите гинекологични заболявания, изискващи хирургично лечение:

I. Диагностични лапароскопии/хромопертубация

II. Minor surgical procedures

1. Адхезиолиза

2. Биопсия

III. Major surgical procedures

1. Овариална кистектомия/дренаж и аблация на стената на кистата

2. Кистаднексектомия

3. Салпингектомия

4. Миомектомия

IV. Advanced operative laparoscopy

1. Лапароскопски - асистирана вагинална хистеректомия (LAVH)

2. Тотална лапароскопска хистеректомия (TLH)

Апаратура

Апаратите, които използваме за лапароскопски операции са следните: електронен инсуфлатор (Electronic Endoflator, Karl Storz), блок за контрол на камерата (Telescam DX II, Karl Storz), източник за студена светлина (Halogen

250, Karl Storz), аспирационно-иригационна система (Duomat, Karl Storz), блок за контрол на морселатора (Unidrive Gyn, Karl Storz).

Към източника на студена светлина с помощта на оптичен кабел се включва лапароскоп (30°) (Karl Storz), към блока на камерата – камера Telecam-S (Karl Storz), а към блока за контрол на морселатора при необходимост от морселація – морселатор тип Rotocut G1 (Karl Storz). За извършването на коагулация и рязане използваме следните апарати: Autocon II 400 (Karl Storz) за моно- и биполярна коагулация, биклампа liga sure (Valleylab).

Инструментариум

Необходимият набор от инструменти включва: монополярна ножица, монополярна кука, форцепси за захващане на тъкани, биполярен форцепс тип RoVi, инструменти за шиене - Needle Holder и Assistant Needle Holder (Karl Storz).

Важен инструмент за мобилизиране на матката при лапароскопски хистеректомии е утерус-манипулаторът. Ние използваме Hohl Manipulator (Karl Storz).

3.3.2 Имунохистохимичен метод за ARID 1A детекция

Тъканните проби бяха фиксирани в 10% разтвор на формалдехид и бяха поставени в парафин. За рутинното хистопатологично изследване бяха изработени срезове, оцветени с хематоксилин/еозин.

Като първично антитяло беше използвано достъпното от търговската мрежа поликлонално заешко анти-ARID1A антитяло (HPA005456; Sigma-Aldrich; в разреждане 1:200) за детекция на ARID1A протеин. Тъканните срезове бяха депарафинирани и варени в микровълнова печка при 98 °C, 800 W мощност за 30 минути в Дако цитратен буфер, рН 6.0. След това бяха охладени на стайна температура. Активността на ендогенната пероксидаза беше блокирана с 3% водороден пероксид. Слайдовете бяха инкубирани с първичното антитяло за 1 час на стайна температура и след това взаимодействията с декстранов полимер реагент, комбиниран с вторично

антитяло и пероксидаза за 30 мин. на стайна температура. Специфичната антиген-антитяло реакция беше визуализирана с 0.2% диаминобензидин тетраhydroхлорид в органичен разтворител. За контраоцветяване беше използван хематоксилин на Майер.

3.3.3 Метод за изследване на проходимостта на маточните тръби

Проходимостта на маточните тръби беше изследвана интраоперативно с поставен апарат на Schulze чрез хромопертубация с разтвор на метиленово синьо. Оценката беше направена отделно за лявата и дясната маточни тръби в 3 степени: 1 - пропуска свободно багрилното вещество; 2 - пропуска багрилното вещество под повишено налягане; 3 - пълна obturация на маточната тръба.

3.3.4 Статистически методи

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 22.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието $p < 0.05$.

Бяха приложени следните методи:

1. *Дескриптивен анализ* – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.
2. *Вариационен анализ* – изчисляване оценките на централната тенденция и разсейване.
3. *Графичен анализ* – за визуализация на получените резултати.
4. *Алтернативен анализ* – за сравняване на относителни дялове.
5. *Точен тест на Фишер и тест χ^2* за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.
6. *Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк* – за проверка вида на разпределението.
7. *Еднофакторен дисперсионен анализ ANOVA* – за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки.

8. *T-тест на Стюдънт* – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
9. *Непараметричен тест на Крускал-Уолис* – за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки.
10. *Непараметричен тест на Ман-Уитни* – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

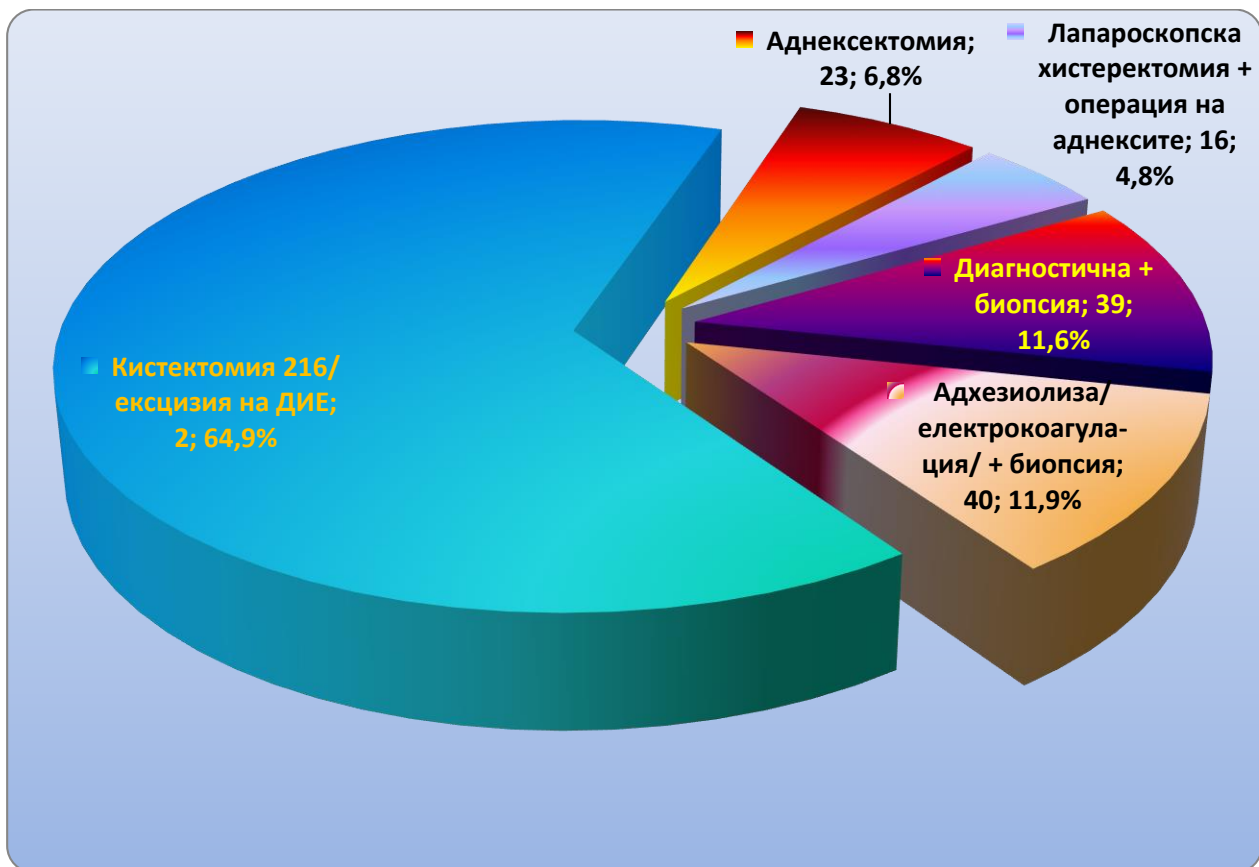
4 СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

4.1 АНАЛИЗ НА ПРОВЕДЕНИТЕ ЛАПАРОСКОПСКИ ОПЕРАЦИИ В ЗАВИСИМОСТ ОТ ПРЕОПЕРАТИВНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ: ЛОКАЛИЗАЦИЯ И РАЗМЕР НА ЕНДОМЕТРИОЗНИТЕ ЛЕЗИИ, СТЕПЕН НА ТЕЖЕСТ НА ЕНДОМЕТРИОЗАТА, ВЪЗРАСТ И СТЕРИЛИТЕТ.

4.1.1 СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

От фиг. 1 става ясно, че:

- С най-голям относителен дял (65%) са оперираните чрез кистектомия, следвани от тези с диагностична + биопсия и адхезиолиза/електрокоагулация + биопсия с по 12%;
- Най-малко (16 или 5%) са оперираните чрез лапароскопска хистеректомия + операция на аднексите.
- На таблица 1 се вижда, че:
- Най-често срещаният (28%) размер на левостранните яйчникови ендометриоми е 4 см, следван от 5 см с 19%;
- Най-малко са имащите размер 10 см – само една пациентка (0,6%).
- Резултатите от таблица 2 показват, че:
- Най-често срещаният (26%) размер на десностранните яйчникови ендометриоми е 5 см, следван от 4 см с 24%;
- Най малко са имащите размер 10 см – две пациентки (1,4%).
- При имащите левостранна и десностранна яйчникови ендометриоми (табл. 3):
- Най-често срещаният (25%) сумарен размер е 8 см, следван от 12 см с 16%;
- Най-малко са имащите размер 2 см и 13 см – с по един случай (по 1,6%).



Фигура 1: Честотно разпределение по видове лапароскопски операции

Таблица 1: Честотно разпределение на левостранни яйчникови ендометриоми

Левостранни яйчникови ендометриоми (см)	Брой	Относителен дял (%)	Sp
1	4	2,3	1,2
2	7	4,1	1,5
3	30	17,5	2,9
4	47	27,5	3,4
5	33	19,3	3,0
6	29	17,0	2,9
7	13	7,6	2,0
8	5	2,9	1,3
9	2	1,2	0,8
10	1	0,6	0,6
Общо	171	100,0	

Таблица 2: Честотно разпределение на десностранни яйчникови ендометриоми

Десностранни яйчникови ендометриоми (см)	Брой	Относителен дял (%)	Sp
1	4	2,8	1,4
2	8	5,6	1,9
3	18	12,5	2,8
4	34	23,6	3,5
5	38	26,4	3,7
6	23	16,0	3,1
7	12	8,3	2,3
8	5	3,5	1,5
10	2	1,4	1,0
Общо	144	100,0	

Таблица 3: Честотно разпределение на левостранни + десностранни яйчникови ендометриоми

Левостранни + десностранни яйчникови ендометриоми (см)	Брой	Относителен дял (%)	Sp
2	1	1,6	1,6
4	2	3,3	2,3
5	2	3,3	2,3
6	7	11,5	4,1
7	5	8,2	3,5
8	15	24,6	5,5
9	6	9,8	3,8
10	5	8,2	3,5
11	3	4,9	2,8
12	10	16,4	4,7
13	1	1,6	1,6
14	2	3,3	2,3
15	2	3,3	2,3
Общо	61	100,0	

На таблица 4 се вижда, че:

- Най-често срещаната (30%) е мултифокалната перитонеална ендометриоза, следвана от тазов перитонеум с 29%;
- Най-малко са със засегната повърхност на матката – две пациентки (0,9%).

От таблица 5 става ясно, че:

- Статистически достоверна разлика между прилаганите операции по отношение размера на яйчниковата ендометриома се установява единствено при левостранните яйчникови ендометриоми. Със значимо по-голям среден размер са оперираните с аднексектомия.

На таблица 6 се вижда, че:

- Диагностична лапароскопия + биопсия е провеждана значимо по-често спрямо останалите видове лапароскопски операции при локализация тазов перитонеум;
- Адхезиолиза/електрокоагулация + биопсия – при мултифокална перитонеална ендометриоза;
- Кистектомия – при ендометриоми, съчетани с тазова перитонеална и екстрагенитална ендометриоза;
- Аднексектомия – при ендометриоми, съчетани с локализации маточни тръби, сакроутеринни връзки и повърхност на яйчниците;

Лапароскопска хистеректомия + операция на аднексите е провеждана само четири пъти при ендометриоми, съчетани с перитонеална ендометриоза, поради което не могат да се направят статистически достоверни изводи за връзката ѝ с определен вид засегнати перитонеални тазови структури.

От таблица 7 става ясно, че лапароскопските операции:

- Диагностична + биопсия и адхезиолиза/електрокоагулация + биопсия се прилагат сигнификантно по-често при степен на тежест на ендометриозата I;
- Адхезиолиза/електрокоагулация + биопсия – при степен II;

- Кистектомия, аднексектомия и лапароскопска хистеректомия + операция на аднексите – при степен III;
- Кистектомия – при степен IV.

Резултатите от таблица 8 показват, че:

- Със сигнификантно най-висока средна възраст са пациентките претърпели лапароскопска хистеректомия + операция на аднексите, следвани от тези с аднексектомия;
- Останалите три вида операции не се различават статистически значимо по възрастта на пациентките си.

На таблица 9 се вижда, че след като се изключат най-ниската и най-високата възрастови групи поради липса на статистическа представителност, сигнификантно по-често са прилагани следните лапароскопски операции:

- При възраст в диапазона 20-34 години диагностична лапароскопия+ биопсия, адхезиолиза/електрокоагулация + биопсия и кистектомия;
- При възрастова група 40-44 години - аднексектомия и при възраст 45-50 години - лапароскопска хистеректомия + операция на аднексите;
- При възрастова група 35-39 години не се установява статистически значима разлика в честотата на прилаганите лапароскопски операции.

Резултатите от таблица 10 показват, че операциите диагностична лапароскопия + биопсия, адхезиолиза/електрокоагулация + биопсия и кистектомия се провеждат значимо по-често при наличие на стерилитет, отколкото останалите две операции, които са сигнификантно предпочитани при липса на стерилитет.

Таблица 4: Честотно разпределение на перитонеалната ендометриоза

Перитонеална ендометриоза	Брой	Относителен дял (%)	Sp
Мултифокална перитонеална ендометриоза	66	30,1	3,1
Тазов перитонеум	64	29,2	3,1
Тазова перитонеална и екстрагенитална ендометриоза	46	21,0	2,8
Сакроутеринни връзки	20	9,1	1,9
Повърхност на яйчници	16	7,3	1,8
Маточни тръби	5	2,3	1,0
Повърхност на матка	2	0,9	0,6
Общо	219	100,0	

Таблица 8: Сравнителен анализ на възрастта при различните видове операции

Вид операция	Брой	\bar{X}	SD
Диагностична + биопсия	39	30,51 ^a	5,31
Адхезиолиза/електрокоагулация + биопсия	40	30,90 ^a	6,58
Кистектомия	218	30,74 ^a	6,50
Аднексектомия	23	43,00 ^b	4,16
Лапароскопска хистеректомия + операция на аднексите	16	46,75 ^c	4,73

* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Таблица 5: Сравнителен анализ на размера на яйчниковите ендометриоми при различните видове операции

Вид операция	Лявостранни ендометриоми			яйчникови SD	Деснострани ендометриоми			яйчникови SD	Лявостранни + деснострани яйчникови ендометриоми		
	Брой	\bar{X}			Брой	\bar{X}			Брой	\bar{X}	SD
Адхезиолиза/електрокоагулация + биопсия	2	3,00	2,83	2	1,00	0,00	0	.	.		
Кистектомия	150	4,66 ^{ac}	1,68	118	4,75 ^a	1,68	55	8,85	2,88		
Аднексектомия	11	5,27 ^a	0,90	16	5,19 ^a	1,42	5	10,00	2,12		
Лапароскопска хистеректомия + операция на аднексите	8	3,88 ^{bc}	0,83	8	4,50 ^a	0,76	1	8,00	.		

* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** - операциите с брой на случаите под 8 не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

Таблица 6: Анализ на връзката между локализация на тазовите ендометриозни лезии (перитонеална ендометриоза и ендометриоми) и видове лапароскопски операции

Локализация (перитонеална ендометриоза и ендометриоми) +/-	Статистика	Видове лапароскопски операции					Общо
		Диагностична + биопсия	Адхезиолиза/ електрокоагулация + биопсия	Кистектомия	Аднек-ектомия	Лапароскопска хистеректомия + операция на аднексите	
Повърхност на матката	Брой	0	0	0	0	2	2
	%	0,0 ^a	0,0 ^a	0,0 ^a	0,0 ^a	50,0 ^a	0,9
Маточни тръби	Брой	0	0	4	1	0	5
	%	0,0 ^a	0,0 ^a	3,1 ^b	11,1 ^{bc}	0,0 ^{ac}	2,3
Сacroутеринни връзки	Брой	5	3	10	2	0	20
	%	12,8 ^a	7,7 ^a	7,8 ^a	22,2 ^{ac}	0,0 ^{bc}	9,1
Тазов перитонеум	Брой	13	11	38	2	0	64
	%	33,3 ^a	28,2 ^a	29,7 ^a	22,2 ^{ac}	0,0 ^{bc}	29,2
Мултифокална перитонеална ендометриоза	Брой	11	21	30	2	2	66
	%	28,2 ^{ac}	53,8 ^b	23,4 ^{ac}	22,2 ^{ac}	50,0 ^{bc}	30,1
Тазова перитонеална и екстрагенитална ендометриоза	Брой	2	0	44	0	0	46
	%	5,1 ^a	0,0 ^a	34,4 ^b	0,0 ^a	0,0 ^a	21,0
Повърхност на яйчниците	Брой	8	4	2	2	0	16
	%	20,5 ^a	10,3 ^{ac}	1,6 ^{bc}	22,2 ^{ac}	0,0 ^{bc}	7,3
Общо	Брой	39	39	128	9	4	219
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

** - случаите, невключени в тази таблица, имат само ендометриоми

Таблица 7: Анализ на връзката между степен на тежест на ендометриозата и видове лапароскопски операции

Степен rASRM	по Статистика	Видове лапароскопски операции					Общо
		Диагностична + биопсия	Адхезиолиза/ електрокоагула- ция + биопсия	Кистектомия	Аднекс- ектомия	Лапароскопска хистеректомия + операция на аднексите	
I	Брой	32	28	1	0	1	62
	%	82,1 ^a	70,0 ^a	0,5 ^b	0,0 ^b	6,3 ^b	18,5
II	Брой	0	6	2	1	0	9
	%	0,0 ^a	15,0 ^{bc}	0,9 ^a	4,3 ^{ac}	0,0 ^a	2,7
III	Брой	7	3	177	19	14	220
	%	17,9 ^a	7,5 ^a	81,2 ^b	82,6 ^b	87,5 ^b	65,5
IV	Брой	0	3	38	3	1	45
	%	0,0 ^a	7,5 ^a	17,4 ^{bc}	13,0 ^{ac}	6,3 ^{ac}	13,4
Общо	Брой	39	40	218	23	16	336
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

Таблица 9: Анализ на връзката между възрастови групи и видове лапароскопски операции

Възрастови групи (год.)	Статистика	Видове лапароскопски операции					Общо
		Диагностична + биопсия	Адхезиолиза/ електрокоагулация + биопсия	Кистектомия	Аднексектомия	Лапароскопска хистеректомия + операция на аднексите	
14 – 19	Брой	1	0	3	0	0	4
	%	2,6 ^a	0,0 ^a	1,4 ^a	0,0 ^a	0,0 ^a	1,2
20 – 24	Брой	4	8	32	0	0	44
	%	10,3 ^a	20,0 ^a	14,7 ^a	0,0 ^b	0,0 ^b	13,1
25 – 29	Брой	11	9	59	0	0	79
	%	28,2 ^a	22,5 ^a	27,1 ^a	0,0 ^b	0,0 ^b	23,5
30 – 34	Брой	15	12	67	0	0	94
	%	38,5 ^a	30,0 ^a	30,7 ^a	0,0 ^b	0,0 ^b	28,0
35 – 39	Брой	7	6	33	2	1	49
	%	17,9 ^a	15,0 ^a	15,1 ^a	8,7 ^a	6,3 ^a	14,6
40 – 44	Брой	1	5	18	13	2	39
	%	2,6 ^a	12,5 ^a	8,3 ^a	56,5 ^b	12,5 ^a	11,6
45 – 50	Брой	0	0	5	6	11	22
	%	0,0 ^a	0,0 ^a	2,3 ^b	26,1 ^c	68,8 ^d	6,5
Над 50	Брой	0	0	1	2	2	5
	%	0,0 ^a	0,0 ^a	0,5 ^a	8,7 ^a	12,5 ^a	1,5
Общо	Брой	39	40	218	23	16	336
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

Таблица 10: Анализ на връзката между стерилитет и видове лапароскопски операции

Данни за стерилитет	за Статистика	Видове лапароскопски операции					Общо
		Диагностична + биопсия	Адхезиолиза/ електрокоагулация + биопсия	Кистектомия	Аднексектомия	Лапароскопска хистеректомия + операция на аднексите	
Няма	Брой	19	23	134	21	16	213
	%	48,7 ^a	57,5 ^a	61,5 ^a	91,3 ^b	100,0 ^b	63,4
Има	Брой	20	17	84	2	0	123
	%	51,3 ^a	42,5 ^a	38,5 ^a	8,7 ^b	0,0 ^b	36,6
Общо	Брой	39	40	218	23	16	336
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

4.1.2 Дискусия

Хирургичното лечение на тазовата ендометриоза изисква индивидуален подход. Основните фактори, които определят вида на предприетата операция, са: локализацията и размерът на ендометриозните огнища, степента на тежест на заболяването, както и възрастта и репродуктивният статус на пациентката.

Оперираните лапароскопски и чрез отворена операция проучени пациентки се различават сигнификантно по възраст и период от menarche до възраст при операцията, а не се различават статистически по menarche. При 33,1% от всички наши болни с ендометриоза има данни за първичен или вторичен стерилитет. Те са със средна възраст $30,84 \pm 4,71$ години в диапазона от 21 до 42 години. Анализирайки възрастта на пациентките по време на операция, не трябва да забравяме, че по-младата възраст е и независим рисков фактор за рецидив (Yun и кол., 2015) (141) и евентуално необходимост от нова интервенция.

Анализът на проведените от нас лапароскопски операции показва, че най-съществено място заемат органосъхраняващите интервенции - на първо място овариалната кистектомия (64.9%). Тя най-често е провеждана при пациентки със степен на тежест на ендометриозата III. Резултатите ни са близки с други проучвания - (Mourali и кол., 2013) (84) (58.8%), (Shah и Adlakha, 2014) (112) (53.6%). Тези данни могат да се обяснят с факта, че яйчниковата ендометриома е най-честата лезия, а така също и с преобладаването на пациентки в млада възраст (в диапазона 20-34 години), с незавършени репродуктивни планове или със стерилитет. В изследването на Shah и Adlakha (2014) (112) също най-много от оперираните са във възрастовата група 26-35 години (41.5%), следвана от групата 21-25 години (24.3%). 48.7% от пациентките не са раждали.

Ендометриоми са намерени при 17-44% от пациентките с ендометриоза (Alborzi и кол., 2014) (10). При нашето проучване яйчниците са най-засегнатата

от ендометриоза тазова структура (76%). Тази находка съвпада също така с изводите на Acien и Velasco (2013) (8) и нашите данни са аналогични на други изследвания - Shah и Adlakha (2014) (112), Stratton и кол. (2002) (120). Най-често срещаните размери на яйчниковите ендометриоидни кисти са 4 и 5 см., като тези с екстремно големи размери (>10 см.) са рядкост. Този резултат съвпада с Yun и кол. (2015) (141), като тяхното проучване е върху същия брой пациентки. Най-голямата оперирана от нас ендометриозна киста е с диаметър 40 см., следвана от два случая с диаметър 25 см. Всички те са оперирани чрез лапаротомия. Най-често срещаните размери на ендометриомите не предполагат технически трудности при лапароскопски подход. Ние поддържаме в практиката препоръката на Premkumar (2008) (98), че всяка ендометриома с диаметър >3 см. трябва да бъде ексцизирана и изследвана хистологично. Продължителното “наблюдаване” на киста, суспектна за ендометриоидна (често срещано в практиката), крие следните рискове:

1. Прогресивно унищожаване на интактната яйчникова тъкан и намаляване на яйчниковия резерв.
2. Нарушаване на нормалната тазова анатомия вследствие адхезии при персистиране на заболяването.
3. Намаляване на репродуктивната възможност.
4. Увеличаване на риска от възникване на ЕАОС.

Данните за разположението на ендометриомите в нашата група показва преобладаване на левостранните - (54%; 171/144). В проучването на Vercellini и кол. (1998) (129) е установено още по-изразено превалиране на левостранните формации, което е сигнификантно различно от очакваната пропорция 50%/50%. Същата тенденция има в изследването на Mourali и кол. (2013) (84) - 64% левостранно разположение на ендометриомите, както и при Yun и кол. (2015) (141) -141/119. Този феномен няма точно доказано обяснение, но няма отношение към оперативната техника. Прави впечатление обаче, че в нашата

серия статистически достоверна разлика между прилаганите операции спрямо размера на яйчниковата ендометриома се установява единствено при левостранните интервенции.

61 от нашите пациентки са с двустранни овариални кисти. Според Yun и кол. (2015) (141) тези жени имат независим по-висок рисков фактор за рецидив. Друг рисков фактор при оперативното лечение на билатералните формации е екстремното намаляване на яйчниковия резерв (Urman и кол., 2013; Celik и кол., 2012) (125, 26).

Основната цел на оперативното лечение при тази група болни е запазване и подобряване на репродуктивните възможности. При провеждането на лапароскопска овариална кистектомия ние се стремим към максимална ексцизия на стената на кистата, съхранявайки здравата тъкан, като съображенията ни съвпадат с Alborzi и кол. (2004) (9). Само в единични случаи с технически трудности, свързани с тежки сраствания и опасност от нараняване на съседни органи, е провеждана аспирация на съдържимото на кистата и дренаж. Хемостазата извършваме внимателно с биполярна електрокоагулация и при необходимост поставяме дрен №14 в таза. При по-възрастните пациентки с двустранни ендометриоми, стерилитет и предшестваща операция за ендометриоза, трябва да се обсъди директно насочване към IVF/ET, особено ако липсват други съществени индикации за първично хирургично лечение (Keyhan и кол., 2015) (60).

На второ място по честота са проведените диагностична лапароскопия + биопсия (11.6%) и адхезиолиза/електрокоагулация + биопсия (11.9%). Първата е провеждана най-често при локализация на ендометриозните лезии по тазовия перитонеум, а втората - при мултифокална перитонеална ендометриоза. Перитонеалната ендометриоза заема второ място в нашето проучване като честота на локализация и е регистрирана е при 219 (58.2 %) пациентки.

Somigliana и кол. (2004) (117) посочват тази локализация на първо място по честота в 61.3% от случаите. Нашият анализ показва, че перитонеалната ендометриоза по-често (59.8%) се съчетава с яйчникови ендометриоми. Болните само с ПЕ са с лека степен на тежест на заболяването - I и II. Те са в репродуктивна възраст (в диапазона 20-34 години) и при тях значително по-често има наличие на стерилитет. Нашето поведение при тези болни съвпада с Berker и кол. (2005) (19). Въпреки противоречивите данни относно крайния терапевтичен ефект (Moini и кол., 2012; Jacobson и кол., 2002), (82, 56) ние ексцизираме по-големите перитонеални лезии (над 5 мм. в диаметър) - поне за хистологична верификация. Това е важно, защото според Stratton и кол. (2002) (120) едва 61% от лезиите, определени *intra operationem* макроскопски като "ендометриозни", се оказват с хистологично доказана ендометриоза, а при Stegmann и кол. (2008) (119) те са 66%. Имплантите по повърхността на яйчниците с тази големина задължително коагулираме, като при всички перитонеални локализации се съобразяваме с риска от термично увреждане на съседни органи. Множествените малки лезии не могат да бъдат третирани хирургично. Ние разчитаме на постоперативното хормонално лечение с агонисти на GnRH, което би подобрило репродуктивните възможности съгласно Alkatout и кол. (2013) (11); Jacobson и кол., (2002) (56).

Лапароскопска кистаднексектомия в нашата серия е направена при 6.8% от всички болни - най-често при възрастовата група 40-44 години, при степен на тежест IV на ендометриозата и при липса на стерилитет. По-често е провеждана при ендометриоми, съчетани с локализации маточни тръби, сакроутеринни връзки и повърхност на яйчниците. Тези случаи са и със значимо по-голям среден размер на яйчниковата формация. Аднексектомията е адекватно решение на операционния екип, когато кистектомията е технически трудна, когато липсва възможност да се съхрани функционално активна част от яйчника при големи ендометриоидни кисти и/или има съмнение за малигнена

дегенерация. При тези операции ние задължително спазваме правилата за абластичност, с използване на endobag. Когато има убедителни данни за злокачествен процес и няма възможност кистата да се отстрани лапароскопски с интактна капсула, трябва да се премине към конверсия.

Радикалните и полурадикалните операции (лапароскопска хистеректомия ± аднексектомия) заемат едва 4.8% от оперираните. При Shah и Adlakhа (2014) (112) тази честота е 31.7%, но тяхното проучване обхваща само жени с тежка ендометриоза (III/IV степен). Тази група пациентки в нашето проучване са със сигнификантно най-висока средна възраст (в диапазона 45-50 години) и най-често с реализирани репродуктивни планове. Проведените интервенции включват лапароскопски-асистирани вагинални хистеректомии (LAVH) и тотални лапароскопски хистеректомии (TLH), осъществени по възприетата в нашата клиника модификация (Томов, 2012) (7). Данните от НЗОК показват, че проведените лапароскопски хистеректомии в България с основна диагноза ендометриоза са единични. При оперираните от нас болни е най-често има съчетание с маточна миома. Лапароскопската хистеректомия с двустранна аднексектомия е единствената операция, която дефинитивно лекува ендометриозата.

Сред проучените болни има само два регистрирани случая на ДИЕ (0.5%), които са оперирани чрез лапаротомия и са включени в група II. Според Koninckx и кол. (2012) (65) честотата на ДИЕ е 1%-2%. Shah и Adlakhа (2014) (112) описват 2 (4.8%) случая с парауретерален възел и 1 (2.4%) с параректален. Поради малкия брой случаи на ДИЕ в нашето изследване не са възможни статистически достоверни изводи. Решението да се предприеме хирургично лечение за ДИЕ е главно клинично. То трябва да се планира, когато лезиите прогресират и/или причиняват съществени оплаквания. Поради значителния риск от периоперативни усложнения трябва да се прецени съотношението полза/риск. Ние поддържаме становището, че тези пациенти трябва да бъдат

оперирани само в центрове с мултидисциплинарен екип и с опит в разширената лапароскопска и отворена тазова хирургия.

4.2 Влияние на факторите предшестващи коремни операции и придружаващи гинекологични заболявания върху показателите: оперативно време, постоперативен престой, интра- и постоперативни усложнения, конверсия

4.2.1 Собствени резултати

Проучени са две групи предшестващи коремни операции: (1) за ендометриоза – отворени и лапароскопски и (2) за други заболявания (неендометриозни) – отворени гинекологични и акушерски, лапароскопски гинекологични и негинекологични.

От фиг. 2 става ясно, че с по-голям относителен дял (5%) в група I са отворените предшестващи операции за ендометриоза, следвани от лапароскопските с 3%.

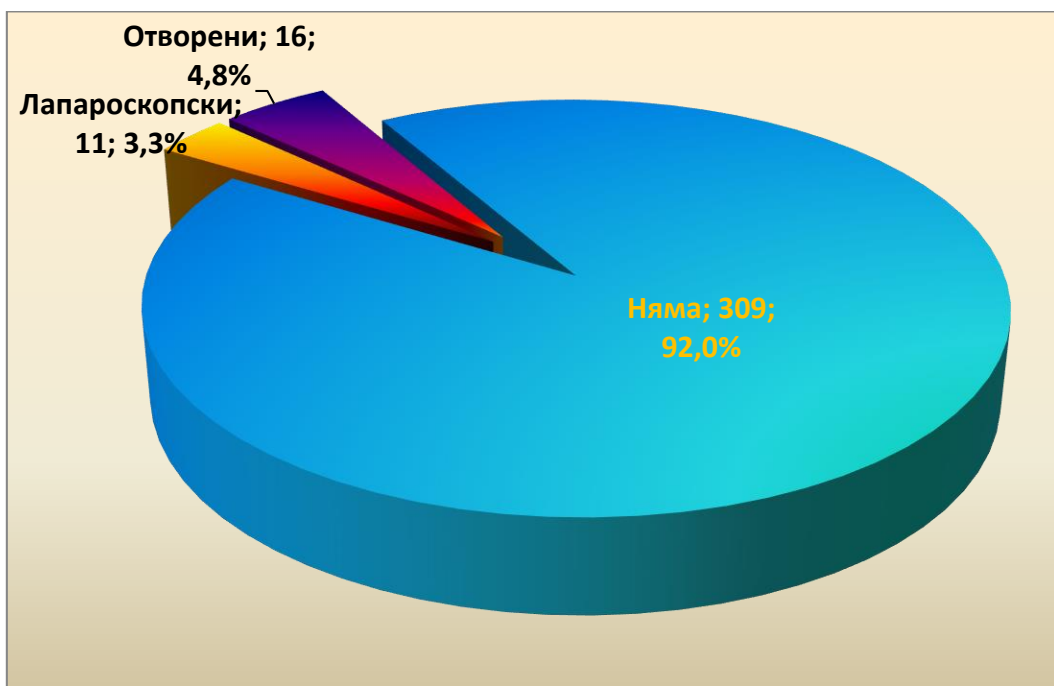
На фиг. 3 се вижда, че:

- Най-честите предшестващи коремни операции за други заболявания в група I са негинекологичните и отворените гинекологични и акушерски (при 7,4% от пациентките), следвани от лапароскопски гинекологични със 7,1%;
- Най-малко са проведените множествени операции (гинекологични + негинекологични) – при 6%.
- Резултатите от таблица 11 показват, че:
- Най-често срещаното (16,7%) придружаващо гинекологично заболяване в група I е маточна миома, следвано от бенигни кисти/поликистоза с 16,1%;
- Най-малко са имащите тубарна бременност – 4 пациентки (1,2%).

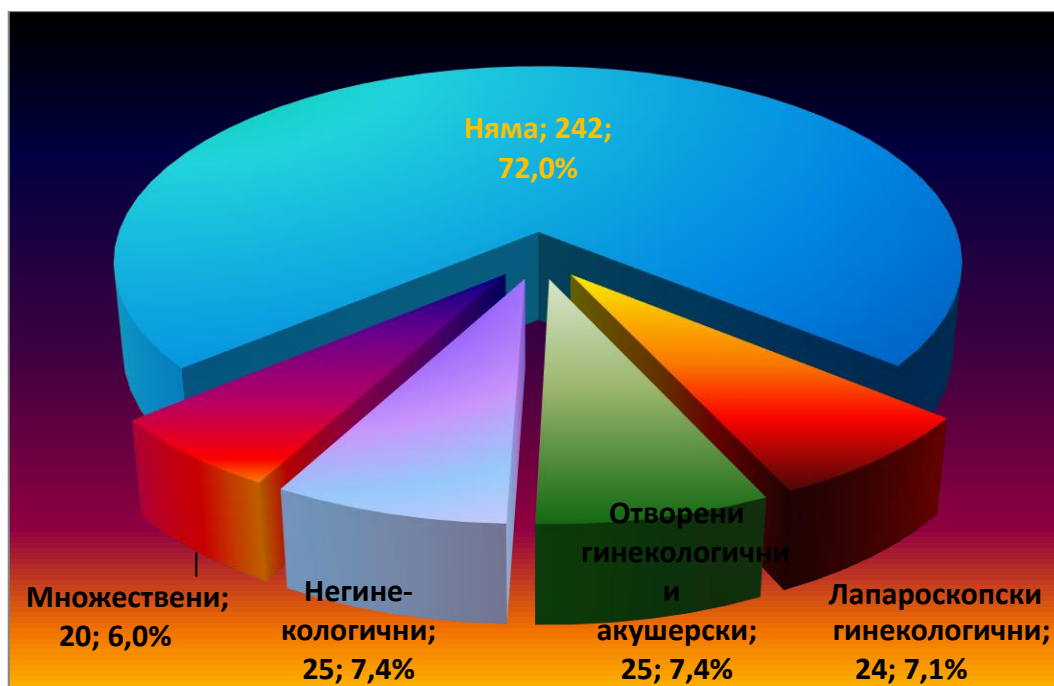
При имащите придружаващи гинекологични заболявания в група I (табл. 12):

- Най-често срещаната (11%) допълнителна интервенция е кистектомия, следвана от миомектомия с 8%;

- Най-малко правената е салпингектомия – при 3 пациентки (1%).



Фигура 2: Честотно разпределение на предшестващи операции за ендометриоза в група I



Фигура 3: Честотно разпределение на предшестващи коремни операции за други заболявания в група I

Таблица 11: Честотно разпределение на придружаващите гинекологични заболявания в група I

Придружаващи гинекологични заболявания	Брой	Относителен дял (%)	Sp
Няма	204	60,7	2,7
Миома	56	16,7	2,0
ТВБ	11	3,3	1,0
Тубарна бременност	4	1,2	0,6
Бенигнени кисти/поликистоза	54	16,1	2,0
Множествени	7	2,1	0,8
Общо	336	100,0	

Таблица 12: Честотно разпределение на интервенциите върху придружаващи гинекологични заболявания в група I

Интервенции върху придружаващи гинекологични заболявания	Брой	Относителен дял (%)	Sp
Няма	252	75,0	2,4
Миомектомия	26	7,7	1,5
Кистектомия	37	11,0	1,7
Салпингектомия	3	0,9	0,5
Електрофенестрация	9	2,7	0,9
Повече от една интервенция	9	2,7	0,9
Общо	336	100,0	

При 84 (63,6%) пациентки от общо 132 с регистрирани придружаващи гинекологични заболявания са реализирани допълнителни оперативни интервенции.

От табл. 13 става ясно, че в група I няма сигнификантна разлика между различните видове предшестващи операции за ендометриоза по показателите оперативно време и следоперативен престой.

На таблица 14 се вижда, че в група I показателите оперативно време и следоперативен престой не се различават статистически значимо при различните видове предшестващи коремни операции за други заболявания.

Таблица 13: Сравнителен анализ на оперативното време и следоперативния престой при различните видове предшестващи операции за ендометриоза в група I

Предшестващи операции за ендометриоза	Оперативно време (минути)			Следоперативен престой (дни)		
	Брой	\bar{X}	SD	Брой	\bar{X}	SD
Няма	309	44,72 ^a	18,86	309	27,37 ^a	12,81
Лапароскопски	11	50,00 ^a	12,25	11	27,64 ^a	14,51
Отворени	16	52,81 ^a	26,95	16	27,25 ^a	18,04

* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика ($p \geq 0,05$)

Таблица 14: Сравнителен анализ на оперативното време и следоперативния престой при различните видове предшествващи коремни операции за други заболявания в група I

Предшествващи операции за заболявания	коремни други	Оперативно време (минути)			Следоперативен престой (дни)		
		Брой	\bar{X}	SD	Брой	\bar{X}	SD
Няма		242	45,10 ^a	19,36	242	26,84 ^a	12,74
Лапароскопски гинекологични		24	45,00 ^a	15,95	24	31,00 ^a	16,72
Отворени гинекологични и акушерски		25	49,40 ^a	25,26	25	28,44 ^a	15,17
Негинекологични		25	39,60 ^a	12,98	25	25,40 ^a	10,60
Множествени		20	49,75 ^a	17,73	20	30,50 ^a	12,73

* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика ($p \geq 0,05$)

На таблица 15 се вижда, че:

Няма сигнификантна разлика в оперативното време при допълнителни интервенции на придружаващи гинекологични заболявания в група I;

Със статистически значимо най-голям следоперативен престой са претърпелите повече от една интервенция спрямо тези с електрофенестрация. Същевременно интервенциите миомектомия и кистектомия не се различават статистически по този показател с електрофенестрация и имащите повече от една интервенция.

Таблица 15: Сравнителен анализ на оперативното време и следоперативния престой при допълнителни интервенции на придружаващи гинекологични заболявания в група I

Интервенции на придружаващи гинекологични заболявания	Оперативно време (минути)			Следоперативен престой (дни)		
	Брой	\bar{X}	SD	Брой	\bar{X}	SD
Няма	252	45,71 ^a	20,04	252	27,93 ^{ac}	13,93
Миомектомия	26	49,81 ^a	20,32	26	24,42 ^{ac}	11,46
Кистектомия	37	44,46 ^a	15,04	37	26,49 ^{ac}	9,02
Салпингектомия	3	36,67	5,77	3	20,67	5,51
Електрофенестрация	9	37,22 ^a	11,21	9	20,78 ^a	2,44
Повече от една интервенция	9	34,44 ^a	7,26	9	32,67 ^{bc}	13,20

* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** - интервенция салпингектомия не участва в анализа поради липса на статистическа представителност.

Проучването на големите оперативни усложнения в група I показва липса на регистрирани интраоперативни усложнения и само едно голямо следоперативно усложнение, поради което липсва статистическа представителност.

От табл. 16 става ясно, че няма сигнификантна зависимост между показателя конверсия, предшестващите операции за ендометриоза и предшестващите коремни операции за други заболявания в група II.

Таблица 16: Анализ на зависимостта между показателя конверсия, предшестващите операции за ендометриоза и предшестващите коремни операции за други заболявания в група II

Показатели	Конверсия		Първична отворена		p
	n	%	n	%	
Предшестващи операции за ендометриоза					0,544
Няма	13	100,0	24	92,3	
Отворени	0	0,0	2	7,7	
Предшестващи коремни операции за други заболявания					
Няма	10	76,9	16	61,5	n.s.
Лапароскопски гинекологични	1	7,7	0	0,0	n.s.
Отворени гинекологични и акушерски	0	0,0	2	7,7	n.s.
Негинекологични	1	7,7	6	23,1	n.s.
Множествени	1	7,7	2	7,7	n.s.

От табл. 17 става ясно, че няма сигнификантна зависимост между показателя конверсия и допълнителните интервенции на придружаващи гинекологични заболявания в група II.

Таблица 17: Анализ на зависимостта между показателя конверсия и допълнителните интервенции на придружаващи гинекологични заболявания в група II

Показатели	Конверсия		Първична отворена		p
	n	%	n	%	
Интервенции на придружаващи гинекологични заболявания					
Няма	4	30,8	15	57,7	n.s.
Миомектомия	8	61,5	11	42,3	n.s.
Повече от една интервенция	1	7,7	0	0,0	n.s.

4.2.2 Дискусия

Предшестващите коремни операции при всяка пациентка оказват влияние върху решението за оперативния подход (лапароскопия или лапаротомия/конверсия), оперативното време (затруднения при достъпа, допълнителна адхезиолиза), интраоперативните усложнения, а всички те са фактори, които определят болничния престой.

Нашето проучване показва, че почти 1/10 от всички пациентки имат предшестващи операции за ендометриоза, като преобладават тези с отворен достъп. Според Yuan и кол. (2014) (140) рискът от рецидиви при ендометриоза нараства с времето след първата операция и е право пропорционален на степента на тежест на заболяването и обратно пропорционален на възрастта на пациентките.

Според нашето проучване не съществува сигнификантна разлика в оперативното време и следоперативния престой при болни с и без предшестващи операции за ендометриоза.

Повече от 1/3 от изследваните пациентки имат предшестващи коремни операции (лапароскопски и отворени) за други гинекологични и

негинекологични заболявания. Прави впечатление, че лапароскопските и отворените гинекологични заемат равен дял. В тази група също липсва сигнификантна разлика по отношение на оперативното време и следоперативния престой. Тези резултати се различават от Jin и кол. (2014) (58), които намират сигнификантно различие между имащите само една и тези с множествени предшестващи операции. Нашите изводи за влиянието на предшестващата абдоминална хирургия върху периоперативните показатели оперативно време и постоперативен престой съвпадат с тези на Celik и кол. (2013) (25).

Според Kumakiri и кол. (2010) (67) най-сигнификантните предиктивни фактори за усложнения са предшестващите абдоминална миомектомия и абдоминална ексцизионна интервенция за ендометриоза. При проведените от нас лапароскопски операции липсват интраоперативни и е отбелязано само едно голямо постоперативно усложнение (0.3%) - хемоперитонеум, поради което не може да се правят статистически достоверни изводи. Тези резултати се различават съществено от Yada-Hashimoto и кол. (2011) (137) - 6.8% в групата с предшестващи операции срещу 5.4% в групата без такива. Изследването е проведено върху контингент само с TLH. Kumakiri и кол. (2010) (67) регистрира още по-високи стойности - 13.4% интраоперативни усложнения, но те включват само пациентки с предшестваща лапаротомия.

Анализът на придружаващите гинекологични заболявания показва, че първите две места заемат маточната миома (16,7%) и бенигнените овариални кисти (16,1%). Проучванията на Naphatthalunq и Cheewadhanaraks (2012) (86), Tanmahasamut и кол. (2014) (122) са с друг дизайн - в тях ендометриозата е изследвана като придружаващо заболяване. Наблюдавана е при 40.4%/43.5% от пациентките с аденомиоза и 22.7%/28% от тези с маточна миома, както и при 50% от пациентките с бенигнени овариални кисти. В нашето изследване ТВБ е отбелязана в 3.3%, което е сходно с Grammatikakis и кол. (2009) (48) - 2.9%.

При близо 2/3 от пациентките с придружаващи гинекологични заболявания са съществували индикации и са проведени допълнителни интервенции, като най-чести са овариална кистектомия (11%) и маточна миомектомия (7.7%). Осъществяването на тези допълнителни интервенции не е удължило статистически оперативното време. Същото отбелязват Maclaran и кол. (2014) (76) при едновременно лечение на маточна миома и ендометриоза.

Жените, претърпели повече от една допълнителна интервенция, имат статистически по-дълъг следоперативен престой спрямо тези само с електрофенестрация. Този факт е лесно обясним с редица причини: удължено оперативно време, необходимост от поставяне на дренажи (ние винаги поставяме дренаж при лапароскопска миомектомия) и др.

Честотата на конверсия на гинекологичната лапароскопия в лапаротомия е 6.3 % (Sokol и кол, 2003) (116). Grammatikakis и кол. (2015) (49) съобщават за 11,5%. Нашите данни показват значително по-ниски стойности - 13/349 (3.7%). Освен това се налага изводът, че в нашата серия не съществува сигнификантна зависимост между конверсия и предшестващи коремни операции (за разлика от Jin и кол., 2014) (58), както и между конверсия и извършени допълнителни интервенции на придружаващи гинекологични заболявания.

4.3 Сравнителен анализ на периоперативните показатели: оперативно време, постоперативен престой, кръвозагуба и настъпили усложнения при лапароскопски операции и при операции с отворен достъп

4.3.1 Собствени резултати

На таблица 18 се вижда, че:

- Оперираните лапароскопски и чрез отворена операция се различават сигнификантно по възраст и период от menarche до възраст при операцията, а не се различават статистически по menarche;
- Със значимо по-високи стойности са пациентките от група II.

Група I и група II се различават също така статистически значимо (табл. 19) по:

- Възрастови групи (14-19, 20-24 и 30-34), начин на раждане (Цезарово сечение), предшестващи лапароскопски операции за ендометриоза, II стадий по rASRM;
- При всеки от изброените признаци (за съответните категории) със сигнификантно по-висок относителен дял са пациентките от група I.

Таблица 18: Сравнителен анализ на оперираните лапароскопски и чрез отворена операция по възраст, менарче и период от менарче до възраст при операцията

Показатели	Група I					Група II					p
	Брой	\bar{X}	SD	Min	Max	Брой	\bar{X}	SD	Min	Max	
Възраст (години)	336	32,33	7,60	14,00	60,00	39	37,00	6,90	24,00	51,00	<0,001
Menarche (години)	336	13,01	1,17	9,00	17,00	39	13,03	1,18	10,00	16,00	0,651
Menarche до възраст при операцията (години)	336	19,32	7,61	1,00	46,00	39	23,97	7,03	11,00	41,00	<0,001

Таблица 19: Сравнителен анализ на показателите възрастови групи, начин на раждане, брой раждания, предшестващи операции за ендометриоза, предшестващи други коремни операции и степен на тежест на ендометриозата по rASRM при пациентките с лапароскопски и отворени операции

Показател	Групи				p
	Лапароскопски операции		Отворени операции		
	n	%	n	%	
Възрастови групи					
14 – 19	4	1,2	0	0,0	<0,05
20 – 24	44	13,1	2	5,1	<0,05
25 – 29	79	23,5	3	7,7	<0,01
30 – 34	94	28,0	9	23,1	n.s.
35 – 39	49	14,6	11	28,2	n.s.
40 – 44	39	11,6	8	20,5	n.s.
45 – 50	22	6,5	4	10,3	n.s.
> 50	5	1,5	2	5,1	n.s.
Начин на раждане					
Няма	224	66,7	24	61,5	n.s.
Вагинално	95	28,3	15	38,5	n.s.
Цезарово сечение	17	5,1	0	0,0	<0,001
Брой раждания					
Няма	224	66,7	24	61,5	n.s.
1	74	22,0	8	20,5	n.s.
2	37	11,0	7	17,9	n.s.
3 и повече	1	0,3	0	0,0	n.s.
Предшестващи операции за ендометриоза					
Няма	309	92,0	37	94,9	n.s.
Лапароскопски	11	3,3	0	0,0	<0,01
Отворени	16	4,8	2	5,1	n.s.
Предшестващи други коремни операции					
Няма	242	72,0	26	66,7	n.s.
Лапароскопски гинекологични	24	7,1	1	2,6	n.s.
Отворени гинекологични и акушерски	25	7,4	2	5,1	n.s.
Негинекологични	25	7,4	7	17,9	n.s.
Множествени	20	6,0	3	7,7	n.s.
Степен на тежест по rASRM					
I	62	18,5	5	13,5	n.s.

II	9	2,7	0	0,0	<0,01
III	220	65,5	26	70,3	n.s.
IV	45	13,4	6	16,2	n.s.

Резултатите от таблица 20 показват, че:

- Двете групи се различават сигнификантно по всеки един от разглежданите периперативни показатели;
- Група I има значимо по-високи стойности на пред- и следоперативен хемоглобин, пред- и следоперативен хематокрит, докато група II – на оперативно време и следоперативен престой.
- От табл. 21 става ясно, че относителният дял на пациентки с кръвопреливане в група II е статистически достоверно по-голям от този на група I.

Таблица 20: Сравнителен анализ на група I и II по показателите оперативно време, следоперативен престой, пред- и следоперативен хемоглобин, пред- и следоперативен хематокрит

Показатели	Група I			Група II			p
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Оперативно време (минути)	336	45,28	19,18	39	88,33	33,84	<0,001
Следоперативен престой (часове)	336	27,37	13,11	39	77,28	20,02	<0,001
Предоперативен хемоглобин	336	127,78	12,25	39	119,13	14,00	<0,001
Следоперативен хемоглобин	33	109,27	13,97	22	101,18	12,56	0,033
Предоперативен хематокрит	336	0,374	0,039	39	0,352	0,038	<0,001
Следоперативен хематокрит	33	0,318	0,041	22	0,293	0,034	0,021

Таблица 21: Сравнителен анализ на група I и II по кръвопреливане

Кръвопреливане	Група				p
	I		II		
	n	%	n	%	
Не	328	97,6	34	87,2	0,007
Да	8	2,4	5	12,8	0,007

- В група I не са регистрирани големи интраоперативни усложнения. Има само 1 голямо постоперативно усложнение (хемоперитонеум), което е третирано консервативно и не е правена ревизия.
- В група II има регистрирани 2 големи интраоперативни усложнения и 1 голямо постоперативно (хемоперитонеум), което е наложило ревизия. Поради малкия брой случаи в двете групи не може да се направи достоверен статистически анализ.

В изследвания контингент при 349 пациентки операцията е започнала лапароскопски и при 13 (3.7%) от тях се е наложила конверсия.

4.3.2 Дискусия

Анализът на периоперативните показатели на даден оперативен подход е най-обективният начин за оценка на неговите предимствата и недостатъци при сравняването му с друг подход.

Оперативното време е един от най-съществените показатели. То е много вариабилно и зависи от редица фактори, свързани както с операционния екип, така и с изследвания контингент. Клиничният контингент е хетерогенен в различните проучвания с вариации във възрастта на жените, в броя, размерите и локализацията на лезиите, наличието на адхезии вследствие предишна абдоминална хирургия. Данните от литературата включват сравнителен анализ на групи с различни по вид и тежест интервенции (Lim и кол., 2012; Gal и кол.,1995),

(74, 41) както и такива с един вид (Pittaway и кол., 1994; Walsh и кол., 2009) (96, 127). Според Magrina и кол., (2015) (78) оперативното време е сигнификантно свързано с възрастта, кръвозагубата и броя на процедурите при един пациент. В нашето проучване оперираните лапароскопски и чрез отворена операция се различават сигнификантно по възраст, като тя е по-висока в група II. Оперативното време при лапароскопските операции в група I е сигнификантно по-кратко от това в група II ($p < 0,001$). В литературата данните при сравнителния анализ са противоречиви. Несъвпадащи с нашите резултати има при Gal и кол., (1995) (41), Medeiros и кол., (2008) (79), Chalermchockchareonkit и кол. (2012) (28). Прави впечатление, че средното оперативно време (45 мин.) в нашата серия е абсолютно най-ниското от посочените във всички други изследвания, но поради различния им дизайн не е коректно да се правят изводи.

Според Magrina и кол., (2015) (78) следоперативният престой зависи сигнификантно от възрастта, оперативното време и кръвозагубата. При всички разгледани от нас публикации следоперативният престой при гинекологична лапароскопия е по-кратък от този при аналогичните операции чрез лапаротомия. Този факт означава по-бързо възстановяване и има не само медицински, но също и социални и финансови аспекти. Нашите резултати са в унисон с тези от литературните данни и сочат сигнификантно преимущество на лапароскопските операции ($p < 0,001$). При всички автори средният следоперативният престой е в рамките 1-3 денонощия (при нас 27 часа), но при Lim и кол., (2012) (74) е учудващо по-дълъг (6.1 дни). Поради изискванията на НЗОК и на Медицинския стандарт “Акушерство и гинекология” ние не можем да си позволим изписване в деня на операцията - при Shah и Adlakha, (2014) (112) 63% от пациентките).

Кръвозагубата е важен интраоперативен показател и според Magrina и кол., (2015) (78) е свързана сигнификантно както с оперативното време, така и с постоперативния престой. Повечето автори я измерват като количество в милилитри и всички те намират сигнификантно по-ниска кръвозагуба при различните лапароскопските операции спрямо аналогичните чрез отворен достъп. Ние проучихме предоперативните и следоперативните стойности на основните показатели хемоглобин и хематокрит. Трябва да отбележим, че при нас следоперативно изследване на кръвна картина се прави не рутинно, а по преценка на операционния екип. Нашият анализ показва, че при лапароскопските операции показателите предоперативен Hb и Ht, както и следоперативен Hb и Ht са сигнификантно по-високи. В анализа на Medeiros и кол., (2009) (80), където кръвозагубата се измерва по същия принцип (чрез Hb), не се отбелязва статистически достоверна разлика между лапароскопия и лапаротомия.

Тясно свързан с показателя кръвозагуба е показателят хемотрансфузия. Относителният дял на пациентките с кръвопреливане в група II е статистически достоверно по-голям от този в група I.

В систематичен обзор и мета-анализ на усложненията при гинекологична лапароскопия и лапаротомия Medeiros и кол., (2008) (79) установяват намален риск от постоперативни усложнения при лапароскопски процедури (OR 0.26, 95% CI: 0.12-0.55). Hohl и Hauser (2010) отбелязват сигнификантно по-нисък дял на големите усложнения при описаната от тях модификация на лапароскопска хистеректомия (TAILTM-хистеректомия) спрямо ТАН (52).

Мета-анализът на Walsh и кол., (2009) (127) за големите усложнения не показва статистически различия при двата подхода (pooled OR 1.35; 95% CI: 0.32-5.73). В повечето проучвания съобщените големи интра- и постоперативни усложнения са единични. Същото се отнася и до нашия

контингент. В група I не са регистрирани големи интраоперативни усложнения, а в група II са 2 (5.1%). Едни от най-сериозните интраоперативни усложнения в лапароскопската хирургия (нараняване на големи кръвоносни съдове, лезии на кухи коремни органи) са свързани с поставянето на троакарите, особено първия. Спазването на зоните на безопасност (Томов, 2012) (7), възприето при нас, значително редуцира риска. При предшестваща долна срединна лапаротомия ние винаги поставяме първия троакар чрез отворен достъп.

В двете групи има по 1 голямо постоперативно усложнение - честота съответно 0.3% и 2.6%. Поради малкия брой интра- и постоперативни усложнения не може да се направи статистически достоверен анализ.

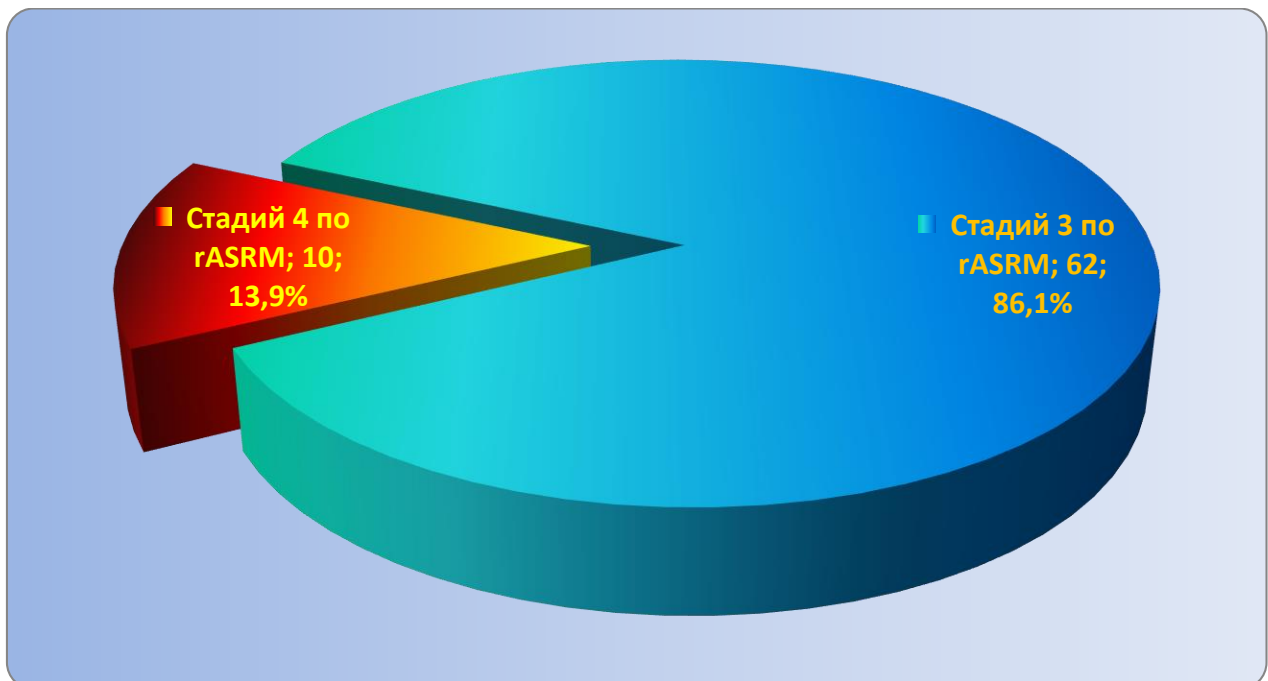
4.4 Експресия на туморсупресорния ген ARID 1A в ендометриоидни яйчникови кисти – биомаркер за малигнената им трансформация в светлоклетъчни и ендометриоидни карциноми

4.4.1 Собствени резултати

От група I и група II са изследвани за експресия на ARID 1A в ендометриоидни яйчникови кисти общо 72 пациентки със средна възраст $30,96 \pm 6,95$ години в диапазона от 20 до 54 години.

От група III са изследвани за експресия на ARID 1A в светлоклетъчни и ендометриоидни яйчникови карциноми 15 пациентки със средна възраст $61,80 \pm 12,25$ години в диапазона от 43 до 88 години.

От изследваните за ARID 1A общо 72 пациентки (група I и група II) 62 (86,1%) са със степен на тежест на ендометриозата III по rASRM, а 10 (13,9%) – със степен IV.



Фигура 4: Честотно разпределение по степени на тежест на ендометриозата по rASRM на изследваните за експресия на ARID 1A пациентки от група I и II

На таблица 22 се вижда, че в група III:

- С най-голям относителен дял (60%) са имащите стадий I по FIGO, следвани от тези със стадий II (20%);
- Най-малко (1 или 6,7%) са имащите стадий IV по FIGO.

Таблица 22: Честотно разпределение по стадии FIGO на изследваните за експресия на ARID 1A пациентки от от група III

Стадии FIGO	Брой	Относителен дял (%)	Sp
I	9	60,0	12,6
II	3	20,0	10,3
III	2	13,3	8,8
IV	1	6,7	6,4
Общо	15	100,0	

* включени са 8 пациентки със светлоклетъчен субтип и 7 с ендометриоиден

От табл. 23 става ясно, че:

- При групи I+II и група III преобладават положителните резултати при изследваните за ARID 1A;
- При групи I+II положителните резултати са 99%, а при група III – 67%.

Таблица 23: Честотно разпределение на резултатите при изследваните за експресия на ARID 1A

ARID 1A	Групи I+II			Група III		
	Брой	Относителен дял (%)	Sp	Брой	Относителен дял (%)	Sp
Отрицателна	1	1,4	1,4	5	33,3	12,2
Положителна	71	98,6	1,4	10	66,7	12,2
Общо	72	100,0		15	100,0	

Резултатите от таблица 24 показват, че в група III от карциномите, съчетани с близкоразположена ендометриоза, с най-голям относителен дял (20%) са съчетаните с бенигна ендометриоза ARID 1A+, следвани от тези с бенигна ендометриоза ARID 1A- и с атипична ендометриоза ARID 1A - с по 13%. Само 1 от 5 карцинома с негативна ARID 1A експресия не е съчетан с близкоразположена ендометриоза.

Таблица 24: Честотно разпределение на съчетаните с ендометриоза карциноми, изследвани за ARID 1A, от група III

Съчетание с ендометриоза	Брой	Относителен дял (%)	Sp
Няма	8	53,3	12,9
Бенигна ARID 1A+	3	20,0	10,3
Бенигна ARID 1A-	2	13,3	8,8
Атипична ARID 1A-	2	13,3	8,8
Общо	15	100,0	

- Тъй като в основната група (групи I+II) има само 1 пациентка с негативна ARID 1A експресия (1/72), а в контролната група (група III) 5 ARID 1A негативни пациентки (5/15), не може да се направи статистически достоверен анализ.

4.4.2 Дискусия

Най-често дискутираните и лекувани клинични прояви на тазовата ендометриоза са хроничната тазова болка и стерилитетът. Потенциалната заплаха на ендометриозата за малигна трансформация в ЕАОС е друг съществен проблем и напоследък е обект на засилен интерес от страна на изследователите.

Доказателство за ролята на ендометриозата като преканцероза е наличието на симултанна близкоразположена ендометриоза при

значителна част от ендометриоидните и светлоклетъчните яйчникови карциноми. Според Хiao и кол. (2012) (136) 20% до 70% от оперираните болни със светлоклетъчен овариален карцином имат симултанна ендометриоза. В нашето проучване има аналогични резултати - при 7/15 пациентки (46.7%) се открива близкоразположена ендометриоза. Това са 4/8 случая със светлоклетъчни карциноми и 3/7 случая с ендометриоидни карциноми.

Трансформацията от бенигна в атипична ендометриоза се наблюдава в 1%-2% от нормалните ендометриозни тъкани, представлява преканцероза и е тясно свързана с ЕАОС (Acien и Velasco, 2013) (8). Класическите проучвания на Fukonaga и кол., (1997) (40) идентифицират участъци с атипична ендометриоза при 54% от светлоклетъчните и 42% от ендометриоидните карциноми. Ние намираме при 2 пациентки с ЕАОС (13,3%) съчетание с атипична ендометриоза.

Яйчниковата ендометриоза е бенигнено заболяване и трансформацията в определени субтипове рак е рядко събитие (Somigliana и кол, 2006) (118). Мутациите на туморсупресорния ген ARID 1A са едни от най-честите генни алтерации, стартиращи процеса на канцерогенезата и те могат да се докажат имунохистохимично чрез експресията на кодирания от него протеин. Нашето изследване показва пълна липса на ARID 1A протеинна експресия при 1/72 пациентки с бенигнени ендометриоми (1,4%). Подобни изследвания в литературата са малко и с различен дизайн. Хiao и кол., (2012) (136) установяват при 7/36 пациентки със същото заболяване (19.4%) загуба на ARID 1A протеинна експресия, а при Samartzis и кол., (2012) (104) те са 3/20 случая (15%). Както се вижда, нашето проучване показва значително по-ниска честота на това събитие в сравнение със съобщенията от литературата, но малкият брой случаи не

позволява статистически достоверни изводи. При една от отчетените от нас като протеин интактни проби беше отбелязан интересен феномен - наличие на участъци с липсваща имунореактивност "clonal loss". Guan и кол. (2011) (50), Samartzis и кол. (2012) (104) описват такива случаи при изследване на проби от ендометриоми и карциноми. Този феномен демонстрира клоналния характер на канцерогенезата в яйчниковите ендометриоми.

Изследването на ARID 1A протеинната експресия в нашата контролна група ЕАОС потвърждава многобройните данни от литературата. Wiegand и кол. (2010) (133) откриват мутации на ARID 1A в 46% от овариалните светлоклетъчни карциноми и в 30% от ендометриоидните овариални карциноми. Samartzis и кол. (2012) (104) установяват пълна негативна експресия на BAF250a при 22% от светлоклетъчните карциноми и 46% от ендометриоидните карциноми. Yamamoto и кол. (2012) (138) намират 61% от светлоклетъчните ЕАОС имунодефицитни. Ние установяваме при 5/15 случая (33,3%) пълна липса на ARID 1A протеинната експресия. Това са 3 светлоклетъчни и 2 ендометриоидни карциноми.

Съществен интерес представлява наличието на близкоразположени до неопластичната тъкан прекурсорни лезии (бенигна и атипична ендометриоза), както и техният ARID 1A статус, сравнен с този на туморите. С най-голям относителен дял в нашето проучване са 3 проби (20%), съчетани с ARID 1A+ бенигна ендометриоза, следвани от тези с ARID 1A- бенигна ендометриоза и с ARID 1A - атипична ендометриоза - с по 2 случая (13%). Wiegand и кол. (2010) (133) установяват в 2 проби загуба на протеин BAF250a експресия симултанно в ЕАОС и близкоразположената атипична ендометриоза, но не и в отдалечените

ендометриозни лезии. Ауһан и кол. (2012) (15) намират в 34% запазена ARID 1A имунореактивност както в малигнената, така и в бенигнената компонента на туморите, а в 66% е отчетена загуба на ARID 1A имунореактивност в малигнения тумор и в близкоразположената до него част от ендометриоидна киста, но не и в отдалечените части на нейната стена.

Връзката между ендометриозата и ЕАОС се подкрепя от многогодишните епидемиологични проучвания. Настоящите познания на молекулярно ниво в тази област остават арена на голям интерес за бъдещи изследвания на все още малко познатите механизми на канцерогенезата. Основна цел е идентификацията на ендометриозни лезии с голям потенциал за малигнена трансформация. Няма много данни за рисковите фактори, с изключение продължителността на заболяването. Worley и кол. (2013) (135) сочат статистически сигнификантно 3x повишен риск за развитие на ЕАОС сред жените с голяма давност на ендометриоза. Загубата на експресия на кодирания от ARID 1A протеин, доказана имунохистохимично, може да се обсъжда като биомаркер, индициращ повишен риск при жени с ендометриоидни овариални кисти. Значителна част от пациентките с ендометриоми са млади жени, с нереализирани или незавършени репродуктивни функции и претърпяват органосъхраняващи операции. Нашето становище е, че на пациентки с установена липса на експресия на ARID 1A трябва да се предложи онкопрофилактична аднексектомия. Въпросът, дали имунохистохимичното изследване на ARID 1A протеинна експресия може да бъде използвано ефективно в практиката като скринингов метод с оглед изграждане на индивидуален подход за наблюдение или по-нататъшно лечение, предстои да бъде изяснен с по-нататъшни проучвания.

4.5 Тубарен фактор за стерилитет при тазова ендометриоза

4.5.1 Собствени резултати

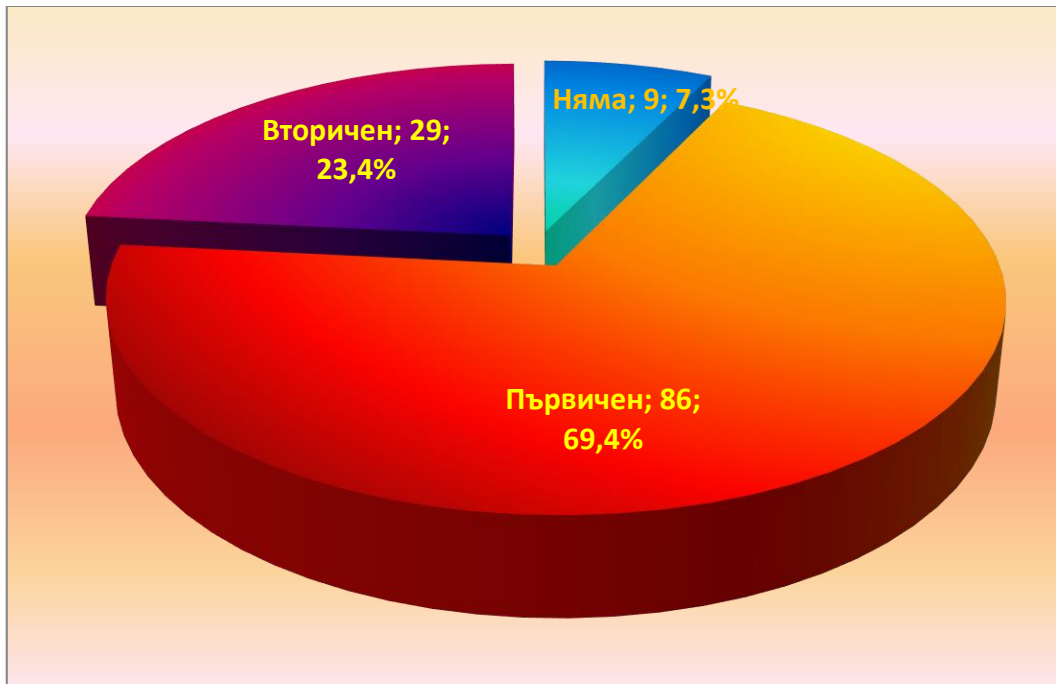
От група I и група II са изследвани за тубарен фактор за стерилитет общо 124 пациентки със средна възраст $30,84 \pm 4,71$ години в диапазона от 21 до 42 години. Относителният дял на изследваните е 33,1% от всички болни с ендометриоза.

От фиг. 5 става ясно, че:

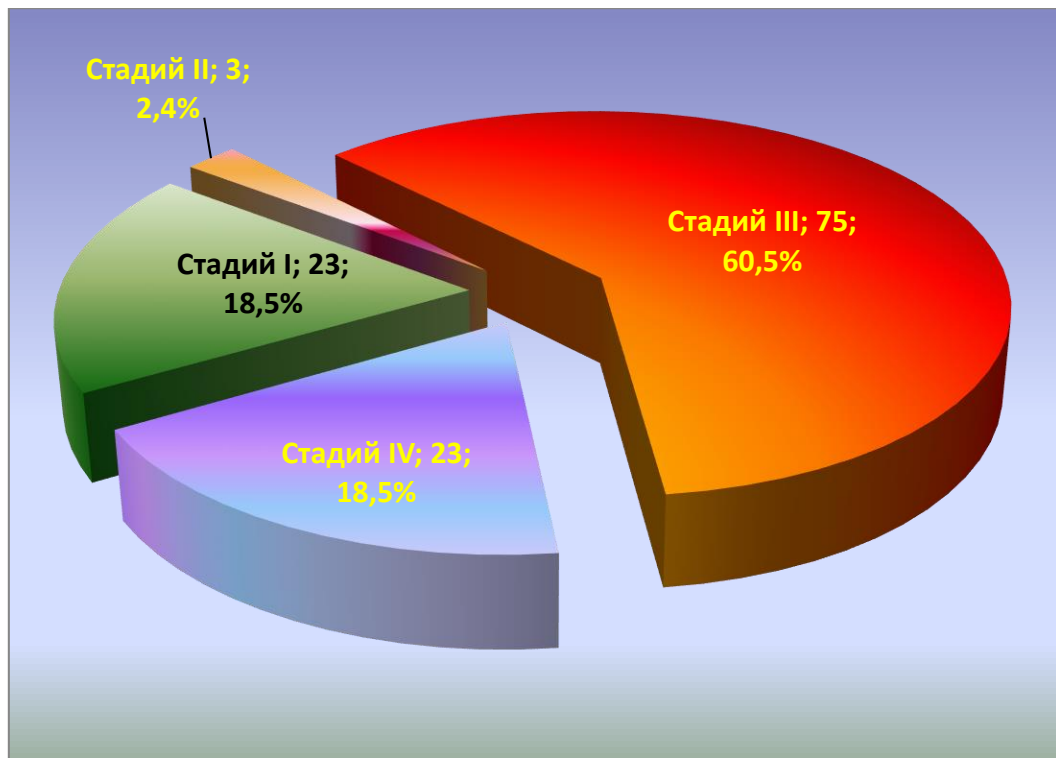
- С най-голям относителен дял (69%) от изследваните са имащите първичен стерилитет, следвани от имащите вторичен стерилитет с 23%;
- Най-малко (9 или 7%) от изследваните са пациентките без стерилитет.

На фиг. 6 се вижда, че при групи I+II:

- С най-голям относителен дял (60%) са имащите степен на тежест на ендометриозата III по rASRM, следвани от тези със степен I и IV с по 18%;
- Най-малко (3 или 2,4%) са имащите степен II.



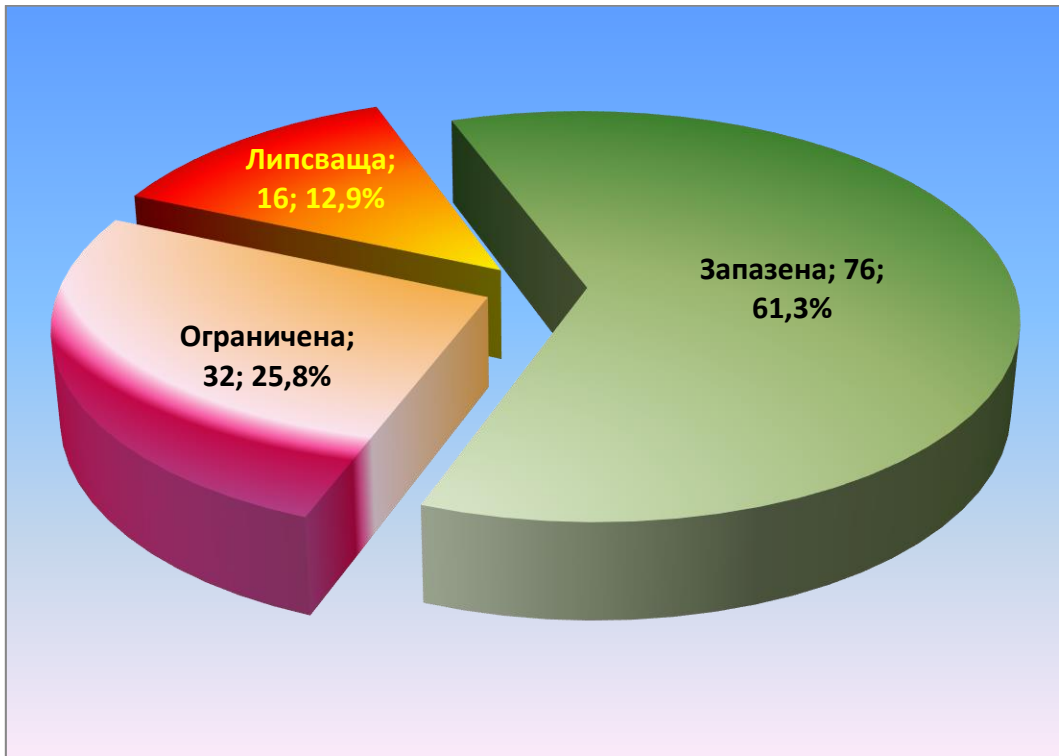
Фигура 5: Честотно разпределение на групи I+II по вид стерилитет



Фигура 6: Честотно разпределение на изследваните в групи I+II по степен на тежест на ендометриозата

От фиг. 7 става ясно, че:

- С най-голям относителен дял (61%) са имащите запазена репродуктивна възможност, следвани от тези с ограничена (26%);
- Най-малко (16 или 13%) са пациентките с липсваща репродуктивна възможност.



Фигура 7: Честотно разпределение на изследваните в групи I+II по репродуктивна възможност

На таблица 25 се вижда, че при групи I+II:

- Сигнификантна разлика между репродуктивните възможности на пациентките има единствено при степен на тежест I по rASRM;
- Със значимо най-висок относителен дял е запазената репродуктивна възможност, следвана от ограничената, а пациентки с липсваща няма.

Таблица 25: Анализ на зависимостта между степента на тежест на ендометриозата по rASRM и репродуктивната възможност при групи I+II

Степен тежест rASRM	на по Статистика	Репродуктивна възможност		
		Запазена	Ограничена	Липсваща
I	Брой	20	3	0
	%	26,3 ^a	9,4 ^b	0,0 ^b
II	Брой	2	1	0
	%	2,6 ^a	3,1 ^a	0,0 ^a
III	Брой	46	23	6
	%	60,5 ^a	71,9 ^a	37,5 ^a
IV	Брой	8	5	10
	%	10,5 ^a	15,6 ^a	62,5 ^b
Общо	Брой	76	32	16
	%	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

От табл. 26 и 27 става ясно, че няма сигнификантна зависимост на репродуктивната възможност при пациентки с придружаващи гинекологични заболявания и предшестващи операции за ендометриоза.

Резултатите от табл. 28 показват, че статистически значима разлика в репродуктивна възможност се наблюдава при:

Отворени гинекологични и акушерски/предшестващи други коремни операции - относителните дялове на имащите запазена и ограничена репродуктивна възможност са значимо по-високи от тези на липсващата;

- Множествени – запазената репродуктивна възможност е статистически достоверно по-голяма от липсващата;

- При останалите предшестващи други коремни операции сигнификантна разлика в репродуктивната възможност не се установява.

Таблица 26: Анализ на зависимостта между придружаващите гинекологични заболявания и репродуктивната възможност

Придружаващи гинекологични заболявания	Статистика	Репродуктивна възможност		
		Запазена	Ограничена	Липсваща
Няма	Брой	47	18	11
	%	61,8 ^a	56,3 ^a	68,8 ^a
Миома	Брой	13	6	3
	%	17,1 ^a	18,8 ^a	18,8 ^a
ТВБ	Брой	2	1	0
	%	2,6 ^a	3,1 ^a	0,0 ^a
Бенигнени кисти/поликистоза	Брой	13	6	1
	%	17,1 ^a	18,8 ^a	6,3 ^a
Множествени	Брой	1	1	1
	%	1,3 ^a	3,1 ^a	6,3 ^a
Общо	Брой	76	32	16
	%	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика ($p \geq 0,05$)

Таблица 27: Анализ на зависимостта между предшестващите операции за ендометриоза и репродуктивната възможност

Предшестващи операции за ендометриоза	Статистика	Репродуктивна възможност		
		Запазена	Ограничена	Липсваща
Няма	Брой	69	27	15
	%	90,8 ^a	84,4 ^a	93,8 ^a
Лапароскопски	Брой	3	1	0
	%	3,9 ^a	3,1 ^a	0,0 ^a
Отворени	Брой	4	4	1
	%	5,3 ^a	12,5 ^a	6,3 ^a
Общо	Брой	76	32	16
	%	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика ($p \geq 0,05$)

Таблица 28: Анализ на зависимостта между предшестващите други коремни операции и репродуктивната възможност

Предшестващи други коремни операции	Статистика	Репродуктивна възможност		
		Запазена	Ограничена	Липсваща
Няма	Брой	56	21	11
	%	73,7 ^a	65,6 ^a	68,8 ^a
Лапароскопски гинекологични	Брой	7	5	2
	%	9,2 ^a	15,6 ^a	12,5 ^a
Отворени гинекологични и акушерски	Брой	7	4	0
	%	9,2 ^a	12,5 ^a	0,0 ^b
Негинекологични	Брой	2	1	3
	%	2,6 ^a	3,1 ^a	18,8 ^a
Множествени	Брой	4	1	0
	%	5,3 ^a	3,1 ^{ac}	0,0 ^{bc}
Общо	Брой	76	32	16
	%	100,0	100,0	100,0

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

4.5.2 Дискусия

Стерилитетът е един от съществените проблеми при болните от ендометриоза. Поради сложната си и многофакторна генеза (ASRM, Practice Committee, (2012) (13), както и поради хроничния ход на основното заболяване, той е труден за лечение. Тубарният фактор заема основно място сред причините за стерилитет при пациентките с ендометриоза и установяването му е основа за лечебната стратегия.

Според класическите епидемиологични проучвания (Missmer и кол., 2004) (81) 30%-50% от жените с ендометриоза са инфертилни. Нашите данни са аналогични - изследваните за тубарен фактор са 33,1% от всички болни с ендометриоза, като от 124 пациентки 115 са с анамнеза за първичен или вторичен стерилитет, а при 9 изследването е направено по тяхно настояване без данни за стерилитет.

Verker и кол., (2005) (19) са на мнение, че тежките форми на ендометриоза нарушават фертилитета чрез адхезиите и промените в тазовата анатомия. В нашето проучване на тубарния фактор за стерилитет действително преобладават тежките форми - с най-голям относителен дял (60%) са имащите степен на тежест на ендометриозата III по rASRM, следвани от тези със степен IV с 18%. Резултатите ни показват, че при най-леката степен на тежест I сигнификантно преобладават пациентките със запазени репродуктивни възможности по отношение на маточните тръби. На практика тази група болни са само с перитонеална ендометриоза. Според Osuga и кол., (2002) (91) процентът на бременностите (pregnancy rate) зависи основно от наличието на тубарни адхезии и не е свързан със степента на тежест на ендометриозата. Друго важно заключение правят Nakagawa и кол. (2013) (85) - инфертилните пациентки с ендометриоза

много по-вероятно имат интактни маточни тръби, отколкото инфертилни пациентки без ендометриоми.

При повечето изследвания на тубарния фактор в прегледаната литература са включени групи болни с разнородни гинекологични заболявания, включително и ендометриоза. Наличие на различна по тежест тубарна патология се отбелязва от Shetty и кол., (2013) (113) при 64.7% от случаите с първичен стерилитет и при 68.7% с вторичен. Siam (2014) (115) намира тазова патология в 72.6%. Ние установихме при 59 пациентки двустранно интактни морфологично и проходими маточни тръби, а при 65 (52.4%) различни по тежест едностранни или двустранни патологични промени.

Монолатерална оклузия регистрирахме при 21 пациентки (16.9%). В подобно изследване, обхващащо само болни с ендометриоза, Mabrouk и кол. (2013) (75) намират в 10.9% едностранна оклузия.

Липсата на двустранна проходимост означава напълно загубена възможност за зачеване по естествен път. Тези резултати намерихме при 16 пациентки (13%). Данните ни са напълно идентични с изследването на Bulletti и кол. (2008) (23) - 13% за подгрупата с ендометриоза. Pereira и кол. (2010) (94) намират 20.5%, но проучването е в група с разнородни заболявания. Mabrouk и кол. (2013) (75) посочват значително по-ниски стойности в тяхната серия - 3.1% билатерална оклузия.

Ние проучихме влиянието на ко-фактори, които имат потенциална роля за образуване на адхезии и променят тазовата анатомия, върху тубарния статус на пациентките с ендометриоза. Най-съществени според нас са предшестващите коремни операции и придружаващите други гинекологични заболявания. Jin и кол. (2014) (58) установяват, че при предшестваща коремно-тазова хирургия адхезии са намерени при 51.2% от

оперираните, което е сигнификантно по-високо от 8.2% при контролната група без операции ($p < 0.01$). Проучването на Mabrouk и кол. (2013) (75) дава данни, че жените с предшестващо хирургично лечение на ендометриоза имат сигнификантно по-висока честота на тубарна обструкция и тежки морфологични алтерации на маточните тръби ($p < 0.0005$) от останалите болни. Нашите резултати показват, че проучените два фактора статистически не влошават репродуктивните възможности, свързани с тубарната проходимост при жени с ендометриоза.

Според резултатите от проучването пациентките бяха разделени в три групи, като всяка от тях обединява случаи със сходна прогноза и линия за поведение:

1. *Със запазена (по отношение маточни тръби) репродуктивна възможност.* Това са 76 (61,3%) пациентки, при които поне едната маточна тръба е с нормална морфология и пропуска свободно багрилното вещество. Те имат потенциалната възможност да заченат по естествен път. На пациентките от тази група ние препоръчваме лечение с агонисти на GnRH за срок до 6 месеца, както и при необходимост провеждане на допълнителни изследвания за причините за стерилитета.
2. *С ограничена (по отношение маточни тръби) репродуктивна възможност.* Групата обхваща 32 (25,8%) пациентки, при които маточните тръби пропускат багрилото под налягане в резултат от непълна обтурация. При част от тях са описани различни нарушения в морфологията им - сраствания, образуване на "колена", фимоза на тубарните остиуми. На пациентките от тази група ние също назначаваме лечение с агонисти на GnRH, допълнителни изследвания при необходимост, както и провеждане

на second look лапароскопия с оглед вземане на окончателно решение за насочване към IVF/ET.

3. *С липсваща (по отношение маточни тръби) репродуктивна възможност.* Това са 16 (12,9%) пациентки с двустранна пълна обтурация. Тъй като различните видове пластики на маточните тръби при болни от ендометриоза не водят до добри резултати, ние директно насочваме тези пациентки към IVF/ET, като при наличие на информирано съгласие провеждаме салпингектомия

В зависимост от установената тежест и особености на тубарната патология е необходим диференциран подход към всяка пациентка. При жени с ендометриоза и проходими тръби са установени чрез хистеросалпингосцинтиграфия (HSSG) различни нарушения на транспорта в 64%, в сравнение с 32% на контролната група (Kissler и кол., 2005) (61). Освен това редица проучвания потвърждават наличие на множество други фактори, които подкрепят становището, че инфертилитетът при болни с ендометриоза има комплексен характер (Schenken и кол.,1984; Bedaiwy и кол.,2002; Pizzo и кол.,2002; Lebovic и кол.,2001; Lessey и кол.,1994; Genbasev и кол., 2003; Garrido и кол., 2000) (110, 17, 97, 70, 71, 45, 44).

Независимо от установената чрез хромопертубация проходимост на маточните тръби, ако не се реализира бременност до една година след диагностична или оперативна лапароскопия и доказана ендометриоза, пациентката трябва да се насочи за лечение чрез асистирани репродуктивни технологии.

5. ИЗВОДИ

1. *Яйчниковата ендометриоза е най-честата, а ДИЕ е най-рядката форма на тазова ендометриоза, налагаща оперативно лечение.*
2. *Локализацията и размерите на ендометриозните лезии, възрастта и репродуктивният статус са основните фактори, определящи вида и обема на операцията.*
3. *Младата възраст на пациентките и наличието на стерилитет налагат провеждане на органосъхраняващи лапароскопски операции, целящи едновременно максимална редукция на лезиите, запазване и подобряване на фертилитета.*
4. *Лапароскопската хистеректомия с двустранна аднексектомия е подходяща при жени на възраст над 40 г., със завършени репродуктивни планове и позволява дефинитивно лечение на заболяването.*
5. *Предшестващите лапароскопски и отворени абдоминални операции не оказват сигнификантно влияние върху оперативното време, следоперативния престой и конверсията.*
6. *Маточната миома и бенигнените овариални кисти са най-честите придружаващи ендометриозата гинекологични заболявания и те често налагат допълнителни интервенции.*
7. *Извършването на допълнителни оперативни интервенции за придружаващи заболявания не удължава сигнификантно оперативното време и не повлиява честотата на конверсия. Следоперативният престой е увеличен при проведени множествени допълнителни интервенции.*

8. *Липсва връзка между регистрираните големи интра- и постоперативни усложнения с наличието на предшестващи абдоминални операции и с проведени допълнителни интервенции за придружаващи гинекологични заболявания.*
9. *Оперативното време и постоперативният престой са сигнификантно по-кратки при лапароскопските гинекологични операции спрямо тези с отворен достъп.*
10. *Лапароскопските операции протичат с по-малко кръвозагуба и по-рядко се нуждаят от хемотрансфузия.*
11. *Големите интра- и постоперативни усложнения са редки и не може да се установи статистически достоверна разлика при двата оперативни подхода.*
12. *Овариалната ендометриоза е преканцероза и развитието на ЕАОС преминава през междинни лезии - “атипична ендометриоза”. Бенигнени и хистологично гранични участъци често се намират в близост до малигнената компонента.*
13. *Мутациите на туморсупресорния ген ARID 1A възникват в някои ендометриоидни кисти и са важно събитие в инициацията на канцерогенезата. Те могат да се докажат имунохистохимично в тях и в ЕАОС чрез експресията на кодирания от ARID 1A протеин.*
14. *Липсата на експресия на ARID 1A протеин в ендометриоидна яйчникова киста индицира повишен риск за малигнизация. При тези пациентки трябва да се обсъди онкопрофилактична аднексектомия.*
15. *Тубарният фактор за стерилитет при жени с ендометриоза е по-чест при тежките форми на заболяването и различни по*

степен нарушения се откриват при половината от изследваните.

16. Предшестващите коремни операции и придружаващите гинекологични заболявания нямат сигнификантно влияние върху проходимостта на маточните тръби и репродуктивната прогноза.

6. ПРИНОСИ

6.1 Научно-теоретични

1. *За първи път в България е изследвана имунохистохимично експресията на туморсупресорния ген ARID 1A в ендометриоидни яйчникови кисти и в ендометриоза-асоциирани яйчникови карциноми.*

6.2 Научно-практически

1. *Създаден е входен документ за изграждане на база данни „Тазова ендометриоза”, включващ 35 показателя.*
2. *Проведено е клинично-епидемиологично проучване, включващо 375 пациентки с тазова ендометриоза, оперирани в СБАЛАГ “Света Марина” - Плевен за периода 2008 - 2014 г.*
3. *Представени са честотното разпределение, локализацията и размерите на ендометриозните лезии при оперираните пациентки.*
4. *Анализирани са факторите, определящи индивидуалния оперативен подход и са проучени видовете проведени оперативни интервенции.*
5. *Формулирани са точни правила за лечение на трите форми на тазова ендометриоза.*
6. *Направен е сравнителен анализ на периоперативните показатели и са установени предимствата на лапароскопската спрямо отворената хирургия при лечението на тазовата ендометриоза.*
7. *Проучен е тубарният фактор на стерилитет и са обособени три групи пациентки със сходна прогноза и линия на поведение.*

Публикации, научни съобщения и научно-изследователски проекти, свързани с дисертационния труд

Публикации в списания

1. Тихомир Тотев, Светлозар Стойков, Славчо Томов, Григор Горчев Минимално-инвазивно лечение при умерена и тежка тазова ендометриоза; Акушерство и гинекология, Volume 52 - 4, 2013, 12 - 15.
2. Тихомир Тотев, Славчо Томов, Григор Горчев Ендометриоза и свързани с ендометриоза овариални неоплазми; Акушерство и гинекология, Volume 52 - 6, 2013, 38 - 42.
3. Тихомир Тотев, Теодора Тихомирова, Славчо Томов, Григор Горчев Дълбока инфилтрираща ендометриоза - диагноза и принципи на хирургично лечение; Акушерство и гинекология, Volume 53 - 2, 2014, 37 - 41.
4. Тихомир Тотев, Теодора Тихомирова, Славчо Томов, Григор Горчев Проучване на ролята на тубарния фактор за стерилитет при тазова ендометриоза; Акушерство и гинекология, Volume 53 - 5, 2014, 10 - 13.
5. Тотев Т, Т. Тихомирова, С. Томов, Г. Горчев Лапароскопско лечение при тазова ендометриоза и стерилитет; Акушерство и гинекология, Volume 54 - 4, 2015, 57 - 60.
6. Тотев Т, Т. Тихомирова, С. Томов, Г. Горчев Локализация и размер на лезиите при тазова ендометриоза; Акушерство и гинекология, Volume 54 - 6, 2015, 24 - 27.

Научни съобщения

1. Тихомир Тотев, Светлозар Стойков, Славчо Томов, Григор Горчев Минимално-инвазивно лечение при умерена и тежка тазова

ендометриоза Трета национална конференция по минимално-инвазивна гинекологична хирургия с международно участие, Плевен 5 - 6 октомври 2012.

2. Тихомир Тотев, Теодора Тихомирова, Славчо Томов, Григор Горчев Дълбока инфилтрираща ендометриоза - диагноза и принципи на хирургично лечение Четвърта национална конференция на БАМИГХ с международно участие, Плевен 7 - 9 ноември 2013.

3. Тихомир Тотев, Маргарита Николова, Светлозар Стойков, Славчо Томов, Григор Горчев, Тереза Динева Загуба на ARID 1A протеинна експресия при ендометриоми - прекурсор за развитие на ендометриоза - свързани овариални карциноми Юбилейна научна конференция “40 години Медицински университет - Плевен” 30 октомври - 1 ноември 2014.

4. Тихомир Тотев, Славчо Томов, Григор Горчев Локализация на лезиите при тазова ендометриоза Пета национална конференция на БАМИГХ, Стара Загора 1 - 3 октомври 2015.

Научно-изследователски проекти

1. Григор Горчев, Славчо Томов, Светлозар Стойков, Тихомир Тотев, Маргарита Николова, Тереза Динева Имунохистохимично изследване на туморсупресорния ген ARID 1A в ендометриоидни яйчникови кисти №20/2013, МУ - Плевен.