

УДК 616.61:615.036

3.1.4 Акушерство и гинекология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.16

EDN: PDUFEK

СУБКЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННАЯ КОАГУЛОПАТИЯ И ЕЕ СВЯЗЬ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ© Украинец Р.В.^{1,2}, Корнева Ю.С.^{1,3}¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Смоленский областной институт патологии, Россия, 214020, Смоленск, пр. Гагарина, 27³Городская больница №26, Россия, 196247, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, 2*Резюме*

Цель. Сравнить показатели коагулограммы у пациенток с эндометриоидными кистами яичника и пациенток с кистами желтого тела до и после оперативного вмешательства, а также определить наличие корреляционных связей между показателями коагулограммы и общего анализа крови в исследуемых группах.

Методика. В исследование были включены пациентки с кистами яичников: 45 женщин с гистологически верифицированным диагнозом «эндометриоидная киста яичника» и 39 женщин с гистологически верифицированным диагнозом «киста желтого тела» (группа сравнения). Ретроспективно в историях болезни фиксировали: параметры коагулограммы и общего анализа крови до и после проведения радикального хирургического лечения с последующей статистической обработкой данных.

Результаты. Протромбиновый индекс в группе эндометриоза значимо выше до операции и значимо снижается после радикального удаления эндометриоидной гетеротопии яичника. Протромбиновое время наоборот при наличии эндометриоидной кисты яичника значимо меньше, чем в группе сравнения, и увеличивается после ее радикального удаления. Уровни фибриногена и фибрина значимо не отличались ни между исследуемыми группами, ни до и после выполнения оперативного вмешательства. Несмотря на то, что в обеих группах показатели коагулограммы не выходили за пределы нормы, у пациенток с кистой желтого тела значимых изменений в коагулограмме в ответ на проведение операции не происходило. На основании статистического анализа показателей коагулограммы и их связи с другими гематологическими показателями в группах исследования и сравнения отчетливо прослеживается формирование гиперкоагуляционного состояния при эндометриозе яичника (чего не наблюдается в группе сравнения), связанного с системным влиянием гетеротопии, формирующей среду, благоприятную для нее.

Заключение. Эндометриоз является патологией, обладающей многогранным системным эффектом на организм и в частности – на свертывающую систему крови. В совокупности с достоверным повышением количества тромбоцитов при данной патологии и зависимости данного явления от системы мононуклеарных фагоцитов, поддерживающей гомеостаз эндометриоидной гетеротопии, формируется склонность к гиперкоагуляции – субклинической эндометриоз-ассоциированной коагулопатии, что может быть неблагоприятным фоном для развития других интеркуррентных патологий.

Ключевые слова: эндометриоз, гиперкоагуляция, коагулограмма, общий анализ крови

SUBCLINICAL ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED COAGULOPATHY AND ITS RELATIONSHIP WITH INDICATORS OF THE GENERAL ANALYSIS OF BLOODUkrainets R.V.^{1,2}, Korneva Yu.S.^{2,3}¹Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, st. Krupskoy St., 28²Smolensk Regional Institute of Pathology, 27 Gagarin Ave., Smolensk, 214020, Russia³City Hospital No. 26, Russia, 196247, St. Petersburg, Kosciusko str., 2*Abstract*

Objective. To compare coagulogram parameters in patients with endometrioid ovarian cysts and patients with corpus luteum cysts before and after surgery, as well as to determine whether there are correlations between coagulogram parameters and general blood test in the investigated groups.

Methods. The study included patients with ovarian cysts: 45 women with a histologically verified diagnosis of "endometrioid ovarian cyst" and 39 women with a histologically verified diagnosis of "corpus luteum cyst" (comparison group). Retrospectively, the following parameters were recorded in the case histories: coagulogram and general blood analysis before and after radical surgical treatment, followed by statistical analysis of the data.

Results. The prothrombin index in the endometriosis group is significantly higher before surgery and significantly decreases after radical removal of endometrioid ovarian heterotopia. Prothrombin time, on the contrary, in the presence of an endometrioid ovarian cyst is significantly less than in the comparison group, and increases after its radical removal. The levels of fibrinogen and fibrin did not significantly differ either between the investigated groups before and after surgery. Despite the fact that in patients of both groups the coagulogram parameters are not beyond the normal values, in patients with a corpus luteum cyst no significant changes in the coagulogram were detected after operation. Based on the statistical analysis of coagulogram parameters and their relationship with other hematological parameters in the groups, the formation of a hypercoagulation state in ovarian endometriosis (which is absent in the comparison group) is clearly seen, associated with the systemic influence of heterotopia, which forms an environment favorable for it.

Conclusion. Endometriosis is a pathology that has a multifaceted systemic effect on the body and, in particular, on the blood clotting system. Together with a significant increase in the number of platelets in this pathology and the dependence of this phenomenon on the mononuclear phagocyte system, which supports the homeostasis of endometrioid heterotopia, a tendency to hypercoagulation of subclinical endometriosis-associated coagulopathy is formed, which may be an unfavorable background for the development of other intercurrent pathologies.

Key words: endometriosis, hypercoagulation, coagulogram, blood analysis

Введение

Эндометриоз – заболевание, характеризующееся локализацией функционирующей ткани эндометрия за пределами полости матки. Исследователями были продемонстрированы изменения в общем анализе крови, возникающие при системном влиянии эндометриоза на организм, что также вытекает из патогенетических аспектов формирования данной патологии [2, 5, 12, 14]. Так было установлено, что значимо большее количество тромбоцитов в периферической крови при эндометриозе в сравнении с контролем, не выходящее за пределы нормы, может иметь значение для становления и развития эндометриоидной гетеротопии [3], но также способствовать формированию гиперкоагуляции [7]. Результаты подобных исследований наталкивают на мысль о формировании эндометриоз-ассоциированной коагулопатии, вероятно, протекающей на субклиническом уровне, способной стать фактором риска развития тромбоза у женщин с данным заболеванием [1].

Цель исследования – сравнить показатели коагулограммы у пациенток с эндометриоидными кистами яичника и пациенток с кистами желтого тела до и после оперативного вмешательства, а также определить наличие зависимостей между показателями коагулограммы и общего анализа крови в исследуемых группах.

Методика

В исследование были включены пациентки, находившиеся на лечении в гинекологическом отделении ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Смоленска в 2019 году. Все случаи были разделены на 2 группы: I группу составили 45 женщин с гистологически верифицированным диагнозом «эндометриоидная киста яичника» (средний возраст – 33,1 лет в возрастном интервале от 20 до 61 года); II группу составили 39 женщин с гистологически верифицированным диагнозом «киста желтого тела». Данная группа рассматривалась в качестве группы сравнения (средний возраст – 27,6 лет в возрастном интервале от 15 до 55 лет).

Ретроспективно в историях болезни фиксировали: протромбиновый индекс, протромбиновое время, уровни фибриногена и фибрина, количество эритроцитов (RBC), количество гемоглобина (Hb), гематокрит (HCT), количество тромбоцитов (PLT), абсолютное количество лейкоцитов (WBC), абсолютное и процентное количество нейтрофилов (NEUT#, NEUT%), базофилов (BASO#, BASO%), эозинофилов (EOS#, EOS%) и лимфоцитов (LYMPH#, LYMPH%), абсолютное

и процентное количество моноцитов (MONO#; MONO%). Все гематологические показатели учитывались как до проведения радикального оперативного вмешательства, так и после его. Гистологическое исследование операционного материала с окраской гематоксилином и эозином проводилось на базе отделения клинической патологии №2 имени профессора В.Г. Молоткова ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии».

Статистическая обработка исследуемых данных была проведена в программе STATISTICA 10.0. Для поиска различий между несвязанными выборками использовался критерий Манн-Уитни (U). Поиск корреляционных взаимосвязей проведен с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена (R), оценивая результаты по шкале Чеддока. Результаты считались статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Статистический анализ показателей коагулограммы до и после оперативного вмешательства и общего анализа крови показал следующие результаты:

Протромбиновое время наоборот - при наличии эндометриоидной кисты яичника значимо меньше, чем в группе контроля (табл.1), и увеличивается после ее радикального удаления (табл.2). Рассчитываемый на основании его протромбиновый индекс в группе эндометриоза значимо выше до операции (табл.1), чем в пациенток с кистами желтого тела, и значимо снижается после радикального удаления эндометриоидной гетеротопии яичника (табл.2). Уровни фибриногена и фибрина значимо не отличались ни между исследуемыми группами, ни до и после выполнения оперативного вмешательства. Несмотря на то, что у пациенток обеих групп показатели коагулограммы не выходили за пределы нормальных значений, у пациенток с кистой желтого тела значимых изменений в коагулограмме после проведения операции обнаружено не было. Таким образом, наличие эндометриоидной гетеротопии, вероятно, имеет системный эффект в виде склонности к гиперкоагуляции, что может являться неблагоприятным фоном для возникновения других соматических патологий. Удлинение протромбинового времени сохраняется и после удаления эндометриоидной кисты яичника, в сравнении с пациентками с кистами желтого тела, что может свидетельствовать о более серьезном дефекте гомеостаза системы (табл. 1).

Таблица 1. Сравнение показателей коагулограммы до и после выполнения оперативного вмешательства у пациенток с эндометриоидными кистами яичников и кистами желтого тела между собой (приведены только статистически значимо различающиеся параметры)

Гематологические показатели	Mann-Whitney U Test; $p < 0,05$			
	Сумма рангов группы эндометриоидных кист яичников	Сумма рангов группы кисты желтого тела	U	p
Протромбиновый индекс до операции	839,500	435,5000	182,5000	0,014566
Протромбиновое время до операции	748,500	904,5000	118,5000	0,000013
Протромбиновое время после операции	1310,000	835,0000	320,0000	0,047156

Анализируя ряд полученных корреляционных связей между показателями коагулограммы и другими гематологическими показателями (табл. 3-6), бросается в глаза большее количество корреляционных связей, формирующихся в группе эндометриоидных кист яичников, что, вероятно, также связано с системным влиянием эндометриоза на организм.

До выполнения оперативного вмешательства протромбиновый индекс в обеих группах образует одну положительную корреляционную связь с PLT. По данным литературы, свертывающая система крови в некоторой степени зависит от уровня эстрогенов крови. Показано, что хронически высокие уровни эстрогенов способны предотвратить экспериментальный тромбоз у мышей, однако согласно данным Dupuis M., данный вопрос все еще остается предметом дискуссий в научных кругах [9]. Следовательно, относительная гипоэстрогемия вследствие уменьшения функционирующей ткани яичника за счет роста кисты в нем может являться риском тромбоза.

Таблица 2. Сравнение показателей коагулограммы до и после выполнения оперативного вмешательства у пациенток с эндометриоидными кистами яичников в пределах группы (приведены только статистически значимо различающиеся параметры)

Гематологические показатели	Mann-Whitney U Test; $p < 0,05$			
	Сумма рангов показателей коагулограммы до операции	Сумма рангов показателей коагулограммы после операции	U	p
Протромбиновый индекс	845,5	480,5	204,5	0,02377
Протромбиновое время	794,0	917,0	164,0	0,00015

При кистах желтого тела протромбиновый индекс формирует положительную корреляционную связь с MONO%, тогда как при эндометриозе, несмотря на важное значение системы мононуклеарных фагоцитов в его патогенезе [4], такой связи не выявлено. После выполнения оперативного вмешательства в исследуемой группе корреляционные связи полностью изменяются: связь с PLT исчезает, зато появляются отрицательные корреляционные связи с WBC и LYMPH# и положительная корреляционная связь с MONO%. Заметим, что в группе 2 после выполнения аналогичного оперативного вмешательства показатель «протромбиновый индекс» утрачивает корреляционные связи. Следовательно, появление подобных связей после оперативного вмешательства в группе 1 является отражением относительной дисрегуляции в системе белой крови при эндометриозе, что может быть связано с патогенетической связью данной патологии с воспалением [6].

Таблица 3. Корреляционные связи показателя «протромбиновый индекс» с другими гематологическими показателями в группах исследования и контроля

Корреляционные связи показателя «протромбиновый индекс» в группе эндометриоидных кист яичника		Корреляционные связи показателя «протромбиновый индекс» в группе кист желтого тела	
до операции	после операции	до операции	после операции
PLT до операции (+0,3432)	WBC после операции (-0,2669)	PLT до операции (+0,4441)	-
-	LYMPH# после операции (-0,2818)	MONO % до операции (+0,9746)	
-	MONO % после операции (+0,3003)	-	

Куда более показательными являются результаты поиска корреляционных связей между показателем коагулограммы «протромбиновое время» (табл. 4). До выполнения оперативного вмешательства у пациенток с эндометриоидными кистами яичника показатель протромбиновое формирует ряд положительных корреляционных связей с WBC ($R=+0,4881$), NEUT# ($R=+0,5411$); NEUT% ($R=+0,4814$) и EOS% ($R=+0,5431$); а также отрицательные корреляционные связи с LYMPH% ($R=-0,4765$) и MID% ($R=-0,3742$). Все вышеуказанные клеточные популяции имеют непосредственное отношение к реализации воспаления, принимающего участие в патогенезе эндометриоза [8]. После удаления эндометриоидной гетеротопии яичника все вышеуказанные корреляционные связи исчезают. Стоит отметить, что показатель коагулограммы «протромбиновое время» в группе пациенток с кистами желтого тела до и после выполнения оперативного вмешательства не формирует ни одной корреляционной связи с показателями общего анализа крови, что опять же демонстрирует системное влияние эндометриоза.

Показатель коагулограммы «фибриноген» в группе пациенток с эндометриоидными кистами яичников до выполнения оперативного вмешательства образует единственную отрицательную корреляционную связь с MID% ($R=-0,6930$). MID – собирательный гематологический параметр, суммирующий в себе количественные или процентные значения моноцитов, эозинофилов и базофилов в общем анализе крови. После удаления эндометриоидной гетеротопии данная корреляционная связь разрушается, однако образуются положительные корреляционные связи с BASO# ($R=+0,4251$) и EOS# ($R=+0,590$). Исчезновение связи с моноцитами, вероятно, свидетельствует о частичном ослаблении влияния системы мононуклеарных фагоцитов, поддерживающей гомеостаз эндометриоидной гетеротопии [11], а образующаяся после операции положительная корреляционная связь между фибриногеном и PLT ($R=+0,4055$) может отражать активацию коагуляции из-за механического повреждения тканей. Ткань эндометрия самостоятельно способна синтезировать факторы активации тромбоцитов, направленные на поддержание будущего патологического очага [10]. Ding D. и соавторы в своем исследовании

показали значимое повышение количества фибриногена при эндометриозе яичников как проявления склонности к гиперкоагуляции [8].

Весьма необычными оказались корреляционные связи показателя коагулограммы «фибриноген» в группе пациенток с кистой желтого тела яичника (табл.4). До выполнения оперативного вмешательства имеется положительная корреляционная связь с НСТ, а после удаления кисты – с BASO#. Несмотря на то, что количество фибриногена в крови не отличалось значимо в исследуемых группах, данный показатель может зависеть от концентрации эстрогенов, который снижается при росте кисты яичника и редукции его функциональной ткани. Влияние эстрогенов как на гемопоэз [11], так и на количество фибриногена крови, уровни которого изменяются во время менструального цикла, отражено в современных исследованиях [13].

Таблица 4. Корреляционные связи показателя «фибриноген» с другими гематологическими параметрами в группах исследования и контроля

Корреляционные связи параметра «фибриноген» в группе «Эндометриоидные кисты яичника»		Корреляционные связи параметра «фибриноген» в группе «Кисты желтого тела»	
до операции	после операции	до операции	после операции
MID% до операции (-0,6930)	PLT после операции (+0,4055)	НСТ до операции (+0,9856)	BASO # после операции (+0,7937)
-	EOS # после операции (+0,4251)	-	-
	BASO # после операции (+0,5290)		

Показатель коагулограммы «фибрин» в обеих исследуемых группах имеет весьма схожий набор корреляционных связей с показателем «фибриноген» (табл. 5). Единственным исключением является отсутствие отрицательной корреляционной связи с MID% в группе пациенток с эндометриоидными кистами яичника до проведения оперативного вмешательства. Данная особенность может указывать на влияния мононуклеарных фагоцитов, ассоциированных с эндометриоидной гетеротопией, на количество фибриногена, но не на его переход в фибрин.

Таблица 5. Корреляционные связи показателя «фибрин» с другими гематологическими параметрами в группах исследования и контроля

Корреляционные связи параметра «фибрин» в группе «Эндометриоидные кисты яичника»		Корреляционные связи параметра «фибрин» в группе «Кисты желтого тела»	
до операции	после операции	до операции	после операции
-	PLT после операции (+0,4278)	НСТ до операции (+0,9746)	BASO# после операции (+0,7937)
	EOS # после операции (+0,4490)	-	-
	BASO# после операции (+0,5479)		

Заключение

Эндометриоз является патологией, обладающей многогранным системным эффектом на организм и в частности – на свертывающую систему крови. Несмотря на то, что параметры коагулограммы при данной патологии остаются в пределах нормы, на основании статистического анализа показателей коагулограммы (протромбиновый индекс, протромбиновое время, фибриноген и фибрин) и их связи с другими гематологическими показателями в группе пациенток с эндометриозом отчетливо прослеживается формирование гиперкоагуляционного состояния, связанного с системным влиянием гетеротопии, формирующей для себя благоприятную среду. В совокупности с выявленным ранее достоверным повышением количества тромбоцитов при данной патологии совокупность изменений можно обобщить термином «субклиническая эндометриоз-ассоциированная коагулопатия», что может быть неблагоприятным фоном для развития других интеркуррентных патологий.

Литература (reference)

1. Долгушина В.Ф., Вереина Н.К. Генетические и приобретенные факторы риска тромбозов у женщин с акушерской патологией в анамнезе // Акушерство и гинекология. – 2011. – №3. – С.27-31. [Dolgushina

- V.F., Vereina N.K. *Akusherstvo i ginekologiya*. Obstetrics and Gynecology. – 2011. – N3. – P. 27-31. (in Russian)]
2. Украинец Р.В., Корнева Ю.С. Влияние эндометриоидной гетеротопии на показатели красной крови. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т65, N7. – С. 424-427. <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-7-424-427>. [Ukrainets R.V., Korneva Yu.S. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. Clinical laboratory diagnostics. – 2020. – V.65, N7. – P. 424-427. (in Russian)]
 3. Украинец Р.В., Корнева Ю.С. Изменения в периферической крови как отражение нарушений в системе мононуклеарных фагоцитов и тромбоцитов при эндометриозе. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. – Т.27, N6. – С. 71-79. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-71-79>. [Ukrainets R.V., Korneva Yu.S. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. Kuban Scientific Medical Bulletin. – 2020. – V.27, N6. – P. 71-79. (in Russian)]
 4. Украинец Р.В., Корнева Ю.С. Перитонеальные макрофаги – ключевое звено в становлении, прогрессировании и поддержании эндометриоидных гетеротопий и развитии эндометриоз-ассоциированного бесплодия (обзор литературы). // Проблемы репродукции. – 2019. – Т25, N3. – С.51-56. <https://doi.org/10.17116/repro20192503151>. [Ukrainets R.V., Korneva Yu.S. *Problemy reprodukcii*. reproduction problems. – 2019. – V.25, N 3. – P.51-56. (in Russian)]
 5. Украинец Р.В., Корнева Ю.С. Супрессивное влияние эндометриоидной гетеротопии на лейкопоэз как один из механизмов ее выживания. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т19, N4. – С. 128-133. [Ukrainets R.V., Korneva Yu.S. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. – V.19, N 4. – P. 128-133. (in Russian)]
 6. Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Петухова О.В. и др. Оценка факторов воспаления при эндометриозе. Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – N9. – С. 12b-13. [Ust'yanceva I.M., Hohlova O.I., Petuhova O.V., et al. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. Clinical laboratory diagnostics. – 2008. – N 9. – P. 12b-13. (in Russian)]
 7. Capobianco A., Rovere-Querini P. Endometriosis, a disease of the macrophage // *Frontiers Immunology*. – 2013. – N4. – P.9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00009>
 8. Ding D., Liu X., Guo S.W. Further Evidence for Hypercoagulability in Women With Ovarian Endometriomas. // *Reproductive Science*. – 2018. – V.25, N 11. – С. 1540-1548. <https://doi.org/10.1177/1933719118799195>.
 9. Ding S., Lin Q., Zhu T. et al. Is there a correlation between inflammatory markers and coagulation parameters in women with advanced ovarian endometriosis? // *BMC Womens Health*. – 2019. – V19, N1. – P. 169. <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0860-9>.
 10. Dupuis M., Severin S., Noirrit-Esclassan E. et al. Effects of Estrogens on Platelets and Megakaryocytes. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – V20, N12. – P. 3111. <https://doi.org/10.3390/ijms20123111>.
 11. Guo S.W., Du Y., Liu X. Endometriosis-Derived Stromal Cells Secrete Thrombin and Thromboxane A2, Inducing Platelet Activation // *Reproductive Science*. – 2016. – V23, N8. – P. 1044-1052. <https://doi.org/10.1177/1933719116630428>
 12. Nakada D., Oguro H., Levi B.P., et al. Oestrogen increases haematopoietic stem-cell self-renewal in females and during pregnancy // *Nature*. – 2014. – V505, N7484. – P.555-558. <https://doi.org/10.1038/nature12932>
 13. Seckin B., Ates M.C., Kirbas A., Yesilyurt H. Usefulness of hematological parameters for differential diagnosis of endometriomas in adolescents/young adults and older women // *Journal of Adolescent Health*. – 2018. – V33, N2. – P. 20180078. <https://doi.org/10.1515/ijamh-2018-0078>.
 14. Swanepoel A.C., Lindeque B.G., Swart P.J. et al. Estrogen causes ultrastructural changes of fibrin networks during the menstrual cycle: a qualitative investigation. // *Microscopy Research and Technique*. – 2014. – V77, N8. – P. 594-601. <https://doi.org/10.1002/jemt.22378>.
 15. Turgut A., Hocaoglu M., Ozdamar O. et al. Could hematologic parameters be useful biomarkers for the diagnosis of endometriosis? *Bratislavske Lekarsky Listy*. – 2019. – V120, N12. – P. 912-918. https://doi.org/10.4149/BLL_2019_153.

Информация об авторах

Корнева Юлия Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-патологоанатом СПб ГБУЗ «Городская больница №26», Россия. E-mail: ksu1546@yandex.ru

Роман Вадимович Украинец – заведующий организационно-консультативного отделения ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия. E-mail: ukrainets.roman@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.