

УДК 533.9.08

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15\(33\)-1292-1299](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15(33)-1292-1299)

**Тарабрін Олег Олександрович** заслужний діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор, професор кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Міжнародного гуманітарного університету, Міжнародний гуманітарний університет, Фонтанська дор., 33, м. Одеса, 65000, тел: (048)715-38-28

**Суслов Олександр Сергійович** аспірант кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, Міжнародний гуманітарний університет, Фонтанська дор., 33, м. Одеса, 65000, тел.: (0482)49-41-57, <https://orcid.org/0000-0003-3070-313X>

**Гордовенко Дар'я Дмитрівна** аспірант кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, Міжнародний гуманітарний університет, Фонтанська дор., 33, м. Одеса, 65000

**Бугайов Олександр Володимирович** аспірант кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, Міжнародний гуманітарний університет, Фонтанська дор., 33, м. Одеса, 65000

**Кошарський Денис Віталійович** аспірант кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, Міжнародний гуманітарний університет, Фонтанська дор., 33, м. Одеса, 65000

**Максимець Тетяна Олександрівна** аспірант кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, Міжнародний гуманітарний університет, Фонтанська дор., 33, м. Одеса, 65000

## **ВИХІДНИЙ СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ПАЦІЄНТОК ХВОРИХ НА ГЕНІТАЛЬНИЙ ЕНДОМЕТРІОЗ**

**Анотація.** Актуальність проблеми ендометріозу у всьому світі зростає з кожним десятиліттям. За даними ВООЗ на 2023 рік, у тій чи іншій формі це захворювання вражає близько 10% жінок репродуктивного віку у всьомусвіті, що налічує приблизно 190 мільйонів осіб. Наразі ураження генітальним та екстрагенітальним ендометріозом входить у сімку основних причин безпліддя, а сучасні схеми діагностики безпліддя включають у себе моніторинг патології навіть при відсутності маніфестації клінічної картини – а саме тазового болю, болю при статевому акті, сечовипусканні або дефекації, порушення менструального циклу.

Увага медичної спільноти до проблеми дуже прискіплива, та безліч рандомізованих клінічних досліджень (РКД) проводиться стосовно небажаного впливу захворювання на інші органи та системи. Окрім безпосереднього впливу на репродуктивне здоров'я пацієнтки, вищезазначена патологія має значення у розвитку тромбоемболічних розладів, що підтверджується у науковій літературі. Більш того, на фоні гормональної корекції ендометріозу порушення у системі регуляції агрегатного стану крові (РАСК) спрямовуються у бік гіперагрегації та гіперкоагуляції.

У даній роботі розглядається вихідний стан гемостазу у пацієнток з зазначеною патологією; порівняння проводиться з групою відносно здорових жінок-добровольців. З метою оцінки системи РАСК використовується новітній метод низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії (НПТЕГ), визначення котрих здійснюється на фоні стрес-тесту у вигляді проби з двократною локальною гіпоксією верхньої кінцівки. Тест моделює стандартні умови, що сприяють розвитку тромбозу та викладені Р.Вірховим у 1865 р. у вигляді тріади: стаз, ураження судинної стінки та прокуагуляцію крові.

Результати дослідження викладені у вигляді таблиць стосовно груп здорових доброволиць та пацієнток, хворих на ендометріоз. Дані дослідження дозволяють віднести реакцію системи гемостазу до одного з типів, описаних у наукових роботах Тарабрін О.О. та співавт., і на базі вищезазначеної інформації прогнозувати вплив терапії патології на систему РАСК.

За задумом авторів, отримані результати можна використовувати для оцінки ступеню тромбонебезпеки у пацієнток на початковому етапі лікування; розробки ефективної схеми терапії з урахуванням впливу патології на систему РАСК; визначення окремих пацієнток, призначення антиагрегантних та антикоагулянтних препаратів котрим є необхідним як засіб попередження тромбогеморагічних ускладнень.

**Ключові слова:** тромбоеластографія, ендометріоз, проба, двократна локальна гіпоксія верхньої кінцівки, НПТЕГ.

**Tarabrin Oleg Oleksandrovych** Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine of the International Humanitarian University, International Humanitarian University, Fontanska dor., 33, Odesa, 65000, tel.: (048) 715-38-28

**Suslov Oleksandr Serhiyovych** Postgraduate student of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, International Humanitarian University, Fontanska dor., 33, Odesa, 65000, tel.: (0482)49-41-57, <https://orcid.org/0000-0003-3070-313X>

**Hordovenko Darya Dmytrivna** Postgraduate student of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, International Humanitarian University, Fontanska dor., 33, Odesa, 65000

**Bugayov Oleksandr Volodymyrovych** Postgraduate student of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, International Humanitarian University, Fontanska dor., 33, Odesa, 65000

**Kosharskiy Denis Vitaliyovych** Postgraduate student of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, International Humanitarian University, Fontanska dor., 33, Odesa, 65000

**Maksimets Tetyana Oleksandrivna** Postgraduate student of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, International Humanitarian University, Fontanska dor., 33, Odesa, 65000

## **BASELINE STATE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH GENITAL ENDOMETRIOSIS**

**Abstract.** The relevance of the problem of endometriosis worldwide is increasing every decade. According to WHO data for the year 2023, in one form or another, this disease affects about 10% of women of reproductive age worldwide, numbering approximately 190 million people. Currently, genital and extragenital endometriosis is one of the seven main causes of infertility, and modern infertility diagnostic schemes include monitoring of the pathology even in the absence of clinical manifestations - namely, pelvic pain, pain during sexual intercourse, urination or defecation, menstrual cycle disorders.

The attention of the medical community to the problem is very meticulous, and many randomized clinical trials (RCTs) are conducted on the unwanted effects of the disease on other organs and systems. In addition to the direct impact on the patient's reproductive health, the above-mentioned pathology is important in the development of thromboembolic disorders, which is confirmed in the scientific literature. Moreover, against the background of hormonal correction of endometriosis, disorders in the system of regulation of the aggregate state of blood (RASK) are directed towards hyperaggregation and hypercoagulation.

This work examines the initial state of hemostasis in patients with the specified pathology; the comparison is made with a group of relatively healthy female volunteers. In order to evaluate the RASK system, the newest method of low-frequency piezoelectric thromboelastography (LPTEG) is used, the determination of which is carried out against the background of a stress test in the form of a sample with two-fold local hypoxia of the upper limb. The test simulates the standard conditions that contribute to the development of thrombosis and were outlined by R.

Virkhov in 1865 in the form of a triad: stasis, damage to the vascular wall, and blood procoagulation.

The results of the study are presented in the form of tables in relation to groups of healthy volunteers and patients with endometriosis. These research data allow us to attribute the reaction of the hemostasis system to one of the types described in the scientific works of O.O. Tarabrin. et al., and on the basis of the above information to predict the impact of pathology therapy on the RASK system.

According to the authors' idea, the obtained results can be used to assess the degree of thrombo-risk in patients at the initial stage of treatment; development of an effective scheme of therapy taking into account the impact of pathology on the RASK system; identification of individual patients, the appointment of antiplatelet and anticoagulant drugs that are necessary as a means of preventing thrombohemorrhagic complications.

**Keywords:** thromboelastography, endometriosis, test, double local hypoxia of the upper limb, LPTEG.

**Постановка проблеми.** За даними ВООЗ на 2023 рік, у тій чи іншій формі ендометріоз вражає близько 10% жінок репродуктивного віку у всьому світі, що налічує приблизно 190 мільйонів осіб [1]. Незважаючи на свою значущість, на думку експертів агенції реальна кількість пацієнток може бути навіть більшою – адже у багатьох країнах з економікою, що розвиваються, та навіть з розвинутою економікою недостатня кількість мультидисциплінарних команд щодо діагностики та лікування патології. У звіті також зазначено, що навіть при маніфестації симптомів у вигляді тазового болю під час менструації, статевого акту чи дефекації через певні культуральні особливості низки країн такі хворі піддаються стигматизації та не отримують належного лікування – терапія обмежується використанням знеболювальних засобів.

Хоча проблема болю і є лідуючим у зверненні до лікарських закладів серед жінок хворих на ендометріоз, це не єдиний вплив захворювання на організм. Наявність великої кількості ендометріюїдних вогнищ здатне викликати гормональні зміни, що в свою чергу призводить до безпліддя. Крім того, дисбаланс гормонів порушує обмін речовин, впливає на систему РАСК.

Незважаючи на масивні проведені РКД, результати їх контрарверсивні щодо питання гемостазу. У своїй роботі Sugiura-Ogasawara та співавт. (2019 р.) пов'язують ендометріоз з підвищенням ризику венозного тромбоемболізму (ВТЕ) та пропонують розглядати його як додатковий незалежний предиктор тромбоемболічних подій [2]. В протипагу цьому твердженню, Wiegers та співавт. (2022 р.) у своєму дослідженні не встановили значного впливу наявності патології на частоту розвитку ВТЕ, та вважають недоцільним приймати його до уваги при розробці схем терапії та профілактики [3].



Оцінювання стану системи гемостазу у таких пацієнтів за допомогою НПТЕГ не проводилося, та автори вищезгаданих статей детально не описують лабораторно-інструментальні дослідження, що й стало поштовхом для створення авторами даної роботи.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Проблематика досліджена у вищезазначених статтях Sugiura-Ogasawara та Wieggers, але ані достатніх даних щодо методів визначення стану вихідного рівня системи РАСК, ані до процесу та етапів дослідження змін авторами не наведено. Великим підґрунтям для застосування саме НПТЕГ у роботі є статті Тарабріна О.О. у співавт. з багатьох аспектів методу тромбоеластографії: від фізичних основ до результатів досліджень у гінекологічних пацієнтів. Однак оцінка вихідного стану гемостазу у пацієток з ендометріозом за допомогою НПТЕГ у літературі не описана.

**Мета статті** – оцінити вихідний стан гемостазу у пацієток з генітальним ендометріозом та порівняти його з таким у здорових добровольць.

**Виклад основного матеріалу.** У якості контрольної групи для порівняння було обрано здорових добровольць (n = 30) віком 20-35 років, практично здорових та без відомих факторів ризику ВТЕ на момент дослідження; досліджувану групу (n = 38) склали пацієтки віком 20-35 років у яких за даними лабораторно-інструментальних тестів виявлено генітальний ендометріоз. За допомогою НПТЕГ оцінювалася реакція на пробу з локальною двократною гіпоксією верхньої кінцівки.

Проба з локальною двократною гіпоксією верхньої кінцівки проводиться з метою безпечного моделювання стану ішемізації тканини та оцінки компенсаторних механізмів організму у відповідь на даний стрес-тест. Методологія проведення проби полягає у оклюзії артеріальних та венозних судин верхньої кінцівки шляхом накладання турнікету шириною 3 см на 5-6 хвилин двічі з інтервалом у 20-25 хвилин. Оцінка якості накладання турнікету проводилася за визначенням відсутності пульсації a. radialis та характерними змінами кольору шкіри ішемізованої кінцівки на мармуровий.

Використання вищезазначеного тесту допомагає змодельовати тріаду тромбоутворення Р.Вірхова (1865 р.): 1) стаз; 2) пошкодження ендотелію; 3) зміну властивостей крові у бік гіперкоагуляції. Таким чином, оцінка стану РАСК до проби та після її проведення допомагає оцінити можливість компенсації гіперкоагуляційних змін.

В літературі описані наступні варіанти реакції на пробу з локальною двократною гіпоксією верхньої кінцівки [6]:

Тип 1 – Компенсований – характеризується зменшенням константи тромбінової активності (КТА) у пацієнтів;

Тип 2 – Субкомпенсований – характеризується збільшенням КТА;

Тип 3 – Декомпенсований – характеризується досить вираженими змінами гемокоагуляційного потенціалу в бік гіперкоагуляції у всіх його складових компонентах;

Тип 4 – Виснажений – характеризується помірними змінами гемокоагуляційного потенціалу в бік гіперкоагуляції та вираженої активації фібринолізу.

Під час проведення проби у здорових добровольців виявлені наступні значення показників НПТЕГ (табл. 1.) :

Таблиця 1.

**Результати НПТЕГ у здорових добровольців при проведенні проби з локальною двократною гіпоксією верхньої кінцівки**

Показник	До проби	Після проби
Агрегатний стан крові (A0)	231,67±12,22	204,02±14,07
Час контактної фази коагуляції (Rt1)	2,35±0,23	2,24±0,11
Інтенсивність контактної коагуляції (ІКК)	82,82±1,04	76,01±1,14
Константа тромбінової активності (КТА)	14,37±0,41	13,21±0,31
Час згортання крові (t3)	8,17±0, 21	8,89±0, 19
Інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД)	21,11±0, 39	20,09±0, 54
Інтенсивність полімеризації згустку (ІПЗ)	13,98±0, 48	13,21±0, 39
Максимальна щільність згустку (МА)	522, 22 ±26,98	508,52±30,79
Інтенсивність ретракції та лізису згустку (ІРЛЗ)	16,81±0,37	19,64±0,55

Наведені показники дозволяють говорити про посилення ферментативної та неферментативної ланок системи фібринолізу, на що вказують зміни у МА та ІРЛЗ. Це дозволяє нам віднести добровольців до типу 1 реакції на стрес-тест.

Зміни у показниках НПТЕГ досліджуваної групи наведені у табл. 2 :

Таблиця 2.

**Результати НПТЕГ у пацієнок з генітальним ендометріозом при проведенні проби з локальною двократною гіпоксією верхньої кінцівки**

Показник	До проби	Після проби
Агрегатний стан крові (А0)	232,24±15,33	212,13±17,53
Час контактної фази коагуляції (Rt1)	2,33±0,14	3,13±0,18
Інтенсивність контактної коагуляції (ІКК)	84,32±1,01	79,34±1,07
Константа тромбінової активності (КТА)	15,23±0,32	17,24±0,33
Час згортання крові (t3)	8,45±0,18	8,63±0,21
Інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД)	21,11±0,60	20,24±0,50
Інтенсивність полімеризації згустку (ІПЗ)	14,44±0,42	13,62±0,43
Максимальна щільність згустку (МА)	525,42±30,50	492,23±30,64
Інтенсивність ретракції та лізису згустку (ІРЛЗ)	16,43±0,40	18,26±0,42

Пацієнок, що прийняли участь у дослідженні, можна віднести до типу 2 порушень регуляції системи гемостатичного потенціалу. Увагу на себе звертають наступні показники: реакція показників ІКК та ІПЗ на пробу з двократною локальною ішемією у вигляді його помірного зниження; помірне зниження показника МА на фоні помірного підвищення показників щодо лізису згустку; дані зміни відповідають активації ферментної літичної системи.

Наведені дані для пацієнок свідчать про стан помірної гіпокоагуляції, що свідчить про напруження системи РАСК у сторону фібрinolізу з можливістю розвитку порушення у вигляді ДВЗ-синдрому.

**Висновки**

Були отримані вищезазначені дані, та на їх підставі можна сформулювати наступні твердження:

1. Проба з локальною подвійною гіпоксією верхньої кінцівки може використовуватися як стрес-тест у пацієнок з генітальним ендометріозом.
2. При проведенні зазначеного тесту здорові добровольці віднесені до типу 1 компенсованого, а пацієнти з ендометріозом – до типу 2 субкомпенсованого відносно реакції системи гемостазу на подразник.
3. Модельований випадок ішемії підсилює вихідні порушення РАСК у пацієнок, а саме активує фібрinolітичну ланку системи гемостазу.

4. Дані НПТЕГ у досліджуваній когорті пацієнтів дають цінну інформацію для планування профілактичної терапії щодо розвитку тромбоемболічних подій.

**Література:**

1. Дані статистики ВООЗ за 24 березня 2023 р. WHO Endometriosis. Посилання <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis> (дата останнього входу: 12.11.2023 р.).

2. Sugiura-Ogasawara, Mayimi et al. Endometriosis and Recurrent Pregnancy Loss as New Risk Factors for Venous Thromboembolism during Pregnancy and Post-Partum: The JECS Birth Cohort. *Thromb Haemost.* 2019 Apr;119(4):606-617. [PubMed] doi: 10.1055/s-0039-1677733. Epub 2019 Feb 5.

3. Wiegers, H.M.G. et al. Risk of venous thromboembolism in women with endometriosis. *Thrombosis Research.* 2022 Aug 01;217:104-106. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.07.014>

**References:**

1. WHO statistics for March 24, 2023. WHO Endometriosis. Link <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis> (date of last access: 12/11/2023).

2. Sugiura-Ogasawara, Mayimi et al. Endometriosis and Recurrent Pregnancy Loss as New Risk Factors for Venous Thromboembolism during Pregnancy and Post-Partum: The JECS Birth Cohort. *Thromb Haemost.* 2019 Apr;119(4):606-617. [PubMed] doi: 10.1055/s-0039-1677733. Epub 2019 Feb 5.

3. Wiegers, H.M.G. et al. Risk of venous thromboembolism in women with endometriosis. *Thrombosis Research.* 2022 Aug 01;217:104-106. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.07.014>