

ГЕМАТОЛОГИЯ

© УКРАИНЕЦ Р.В., КОРНЕВА Ю.С., 2020

Украинец Р.В.^{1,2}, Корнева Ю.С.^{1,2}

ВЛИЯНИЕ ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ ГЕТЕРОТОПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ КРАСНОЙ КРОВИ

¹ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, кафедра патологической анатомии; 214019, г. Смоленск, Россия;

² ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», отделение клинической патологии №2; 214019, г. Смоленск, Россия

Эндометриоидная гетеротопия способна оказывать неблагоприятное системное действие на организм путем синтеза эритропоэтина, что может влиять на эритропоэз и отражаться в общем анализе крови. Целью исследования стало изучение влияния эндометриоидной гетеротопии на показатели красной крови.

В качестве исследуемой группы послужили пациентки с эндометриоидными гетеротопиями различных локализаций (115 случаев), пациентки с кистами желтого тела и фолликулярными кистами - в качестве группы контроля (28 случаев). Ретроспективно в историях болезни фиксировали: количество эритроцитов, концентрацию гемоглобина и уровень СА-125. Показатели общего анализа крови учитывались до и после проведения радикального оперативного вмешательства. Наиболее высокие показатели количества эритроцитов и концентрации гемоглобина наблюдаются при эндометриоидных кистах яичника; далее следуют аденомиоз, эндометриоз тазовой брюшины и кожного рубца соответственно. После проведения оперативного вмешательства данные различия нивелируются. Сравнение количества эритроцитов и концентрации гемоглобина до и после оперативного вмешательства выявило значимые изменения в сторону снижения обоих показателей в группе пациенток с эндометриоидными гетеротопиями, в то время как в контрольной группе количество эритроцитов и уровень гемоглобина значимо не менялись. Количество случаев с эндометриоидными кистами яичников, где показатель эритроцитов был выше нормы, значимо отличался от группы контроля; напротив, при неэндометриоидных кистах яичника значимо чаще наблюдается снижение количества эритроцитов ниже нормы. Помимо этого, показатели красной крови у пациенток с эндометриозом до операции имели умеренную отрицательную корреляционную связь с уровнем белка СА-125. Показана возможность системного влияния эндометриоидных гетеротопий на эритропоэз в виде его стимуляции. При неэндометриоидных кистах яичника значимо чаще наблюдается снижения количества эритроцитов. Выявленные особенности могут использоваться для комплексной дифференциальной диагностики кистозных образований яичников на предоперационном этапе в виду их легкодоступности и малоинвазивности.

Ключевые слова: эндометриоз; эритропоэз; эритроциты; гемоглобин.

Для цитирования: Украинец Р.В., Корнева Ю.С. Влияние эндометриоидной гетеротопии на показатели красной крови.

Клиническая лабораторная диагностика. 2020;65 (7): 424-427. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-7-424-427>

Ukrainets R.V.^{1,2}, Korneva Yu.S.^{1,2}

THE INFLUENCE OF ENDOMETRIOID HETEROTOPIAS ON THE RED BLOOD PARAMETERS

¹Smolensk State Medical University; 214019, Smolensk, Russia;

²Smolensk Regional Institute of Pathology; 214019, Smolensk, Russia

Endometrioid heterotopia can have an adverse systemic effect on the organism through erythropoietin synthesis, which can affect erythropoiesis and reflect in blood analysis. The aim of the study was to investigate the effect of endometrioid heterotopia on parameters of red blood. The investigated group included patients with endometrioid heterotopias of various localisations (115 cases), functional ovarian cysts made up the control group (28 cases). Retrospectively, the number of red blood cells, the amount of hemoglobin, and the level of (CA-125) were recorded in the medical histories. The parameters were taken into account both before and after radical surgery. The highest values of the number of red blood cells and hemoglobin are observed in endometrioid ovarian cysts, followed by adenomyosis, endometriosis of the pelvic peritoneum and skin scar, respectively. After surgery, these differences have disappeared. Comparison of the number of red blood cells and hemoglobin before and after surgery revealed significant changes for both parameters in the group of patients with endometriosis, while in the control group the number of red blood cells and the level of hemoglobin did not change significantly. The number of cases with endometrioid ovarian cysts, where the red blood cell count was higher than normal, significantly differed from the control group; on the contrary, with non-endometrioid ovarian cysts, a significantly more frequent decreased number of red blood cells was observed. In addition, red blood counts in patients with endometriosis before surgery had a moderate negative correlation with the level of CA-125 protein. The possible systemic influence of endometrioid heterotopias on erythropoiesis in the form of its stimulation is demonstrated. In non-endometrioid ovarian cysts a significantly more frequent decrease in the number of red blood cells is observed. The revealed peculiarities can be used for complex differential diagnostics of ovarian cysts at the preoperative stage due to their easy accessibility and minimally invasive nature.

Key words: endometriosis; erythropoiesis; red blood cells; hemoglobin.

For citation: Ukrainets R.V., Korneva Yu.S. *The influence of endometrioid heterotopias on the red blood parameters. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2020; 65 (7): 424-427 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-7-424-427>*

For correspondence: Korneva Yulia Sergeevna, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy; pathologists in the Department of Clinical Pathology №2 in Smolensk Regional Institute of Pathology; e-mail: ksu1546@yandex.ru

Information about authors:

Ukrainets R.V. <https://orcid.org/0000-0002-0590-1399>

Korneva Y.S. <https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 31.03.2020
Accepted 08.04.2020

Введение. Эндометриоз - заболевание, характеризующееся расположением функционирующей ткани эндометрия за пределами полости матки. Наиболее значимыми клиническими проявлениями данной патологии является развитие синдрома хронической тазовой боли и эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Однако эндометриодная гетеротопия способна оказывать неблагоприятное системное действие на организм. Недавние исследования свидетельствуют о возможности синтеза эндометриодной гетеротопией эритропоэтина, что может влиять на эритропоэз и отражаться в общем анализе крови [1].

Цель исследования: сравнить показатели красной крови у пациенток с различными формами эндометриоза с контрольной группой; оценить влияние оперативного вмешательства по удалению эндометриодной гетеротопии на показатели красной крови в этих группах.

Материал и методы. В исследование были включены пациентки, находившиеся на лечении в гинекологическом отделении ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Смоленска в 2018 г. Среди обследованных пациентов выделено 5 групп:

I группу составили 57 женщин с гистологически верифицированным диагнозом «эндометриодная киста яичника»;

II группу составили 33 женщины с гистологически верифицированным диагнозом «эндометриоз тела матки»;

III группу составили 18 женщин с клиническим диагнозом «эндометриоз тазовой брюшины»;

IV группу составили 7 женщин с гистологически верифицированным диагнозом «эндометриоз кожного рубца»;

V группу составили 28 женщин с гистологически верифицированным диагнозом «киста желтого тела» и «фолликулярная киста». Данная группа рассматривалась в качестве контроля.

Ретроспективно в историях болезни фиксировали: количество эритроцитов (RBC), концентрацию гемоглобина (Hb) и уровень cancer antigen-125 (CA-125). Показатели общего анализа крови учитывались как до проведения радикального оперативного вмешательства, так и после его. Также учитывались некоторые клинические аспекты, такие как, наличие/отсутствие бесплодия и спаек в малом тазу, а также наличие других гинекологических патологий (гиперплазия эндометрия, полип эндометрия, эрозия шейки матки). Гистологическое исследование операционного материала с окраской гематоксилином и эозином проводилось на базе отделения клинической патологии №2 имени проф. 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 использовались критерии Манна-Уитни (U) и хи-квадрат; для поиска различий между связанными выборками – критерий Вилкоксона (T); для сравнения параметров в нескольких исследуемых группах использовали критерий Краскелла-Уоллиса (H); 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. Сравнение количества эритроцитов и содержания гемоглобина до проведения оперативного вмешательства при разных локализациях эндометриодных гетеротопий и контрольной выявило статистически значимые различия для обоих параметров. Наиболее высокие значения исследуемых показателей наблюдаются при эндометриодном поражении яичника; далее следуют аденомиоз, эндометриоз тазовой брюшины и кожного рубца соответственно, причем при эндометриозе рубца показатели несколько ниже, чем в контрольной группе (табл. 1). Отметим, что после проведения оперативного вмешательства данные различия нивелируются.

Учитывая такие выраженные различия у пациенток с эндометриодными кистами по сравнению с контролем, а также возможность применения данного параметра для дифференциальной диагностики кистозных образований яичников, эта форма эндометриоза была проанализирована отдельно. Количество эритроцитов и концентрация гемоглобина до проведения оперативного вмешательства у пациенток с эндометриодной кистой яичника были значимо больше, после проведения оперативного вмешательства значимые различия сохранялись только для количества эритроцитов (табл. 2).

Сравнение количества эритроцитов и гемоглобина до и после оперативного вмешательства выявило значимые изменения в сторону снижения обоих показателей в группе пациенток с эндометриодными гетеротопиями, в то время как в контрольной группе количество эритроцитов и уровень гемоглобина значимо не менялись (табл. 3).

Также были сравнены количественные показатели эритроцитов и концентрации гемоглобина у пациенток с эндометриозом различных локализаций до операции, а также контрольной группы с показателями нормы. Количество пациенток с эндометриозом, у которых количество эритроцитов и концентрация гемоглобина были выше нормы, значимо не отличалось от группы контроля ($\chi^2_{Rbc} = 0,71$; $(df=1)$; $p=0,398$; $Hb - \chi^2_{Hb} = 1,42$; $(df=1)$; $p=0,233$), тогда как количество

Таблица 1

Сравнение показателей красной крови у пациенток с различными формами эндометриоза и контрольной группы до и после проведения оперативного вмешательства

Группы	Н-тест Краскелла–Уоллиса, $p < 0,05$	
	Н=28,44, $p = 0,0002$	Н=20,12, $p = 0,0053$
	Сумма рангов RBC до операции	Сумма рангов Hb до операции
Эндометриоз яичников (группа I)	3328,0	2954,5
Эндометриоз матки (группа II)	1515,0	1486,5
Эндометриоз тазовой брюшины (группа II)	1221,5	1224,0
Контроль (группа V)	647,0	837,0
Эндометриоз кожного рубца (группа IV)	270,0	212,5

Таблица 2

Сравнение показателей красной крови до и после выполнения оперативного вмешательства у пациенток с эндометриодными кистами яичников и контрольной группой

Гематологические показатели	U-тест Манна–Уитни; $p < 0,05$			
	Сумма рангов Контрольная группа	Сумма рангов Эндометриодные кисты яичников	U	p
RBC до операции	749,5	2331,5	343,5	0,0002
Hb до операции	887,5	2115,5	481,5	0,0301
RBC после операции	676,0	977,0	270,0	0,0305
Hb после операции	719,0	934,0	313,0	0,1398

Таблица 3

Сравнение показателей красной крови до и после оперативного вмешательства у пациенток с различными формами эндометриоза и контрольной группой

Группы	Критерий Вилкоксона; $p < 0,05$		
	Гематологические показатели	T	p-value
Эндометриодные гетеротопии различных локализаций (группы I-IV)	RBC до операции, RBC после операции	198,5	0,000013
	Hb до операции, Hb после операции	349,5	0,0089
Неэндометриодные кисты яичников (группа V)	RBC до операции, RBC после операции	148,5	0,21
	Hb до операции, Hb после операции	134,5	0,19

пациенток с уровнем эритроцитов и гемоглобина ниже нормы было значимо больше в группе контроля (хи-квадрат_{Rbc} = 30,73, $p < 0,001$; хи-квадрат_{Hb} = 20,72, $p < 0,001$). Такая же закономерность относительно сниженного уровня эритроцитов и гемоглобина прослеживалась при сравнении пациенток с эндометриодными кистами яичников и контрольной группой (хи-квадрат_{RBC} = 15,53, $p = 0,001$; хи-квадрат_{Hb} = 20,72, $p < 0,001$), в то время как количество случаев с эндометриодными кистами яичников, где показатель эритроцитов был выше нормы значимо отличался от группы контроля (хи-квадрат_{RBC} = 6,6, $p = 0,0102$), однако количество случаев с уровнем гемоглобина выше нормы не отличалось значимо в группах (хи-квадрат_{Hb} = 0,55, $p = 0,457$).

Помимо этого, показатели красной крови у пациенток с эндометриозом до операции имели умеренную отрицательную корреляционную связь с уровнем белка СА-125 ($R = -0,40$; $p < 0,05$ для количества эритроцитов и $R = -0,44$; $p < 0,05$ для уровня гемоглобина).

Сравнение показателей красной крови у пациенток с эндометриозом и такими ассоциированными клиническими проявлениями как спаечный процесс в малом тазу, бесплодие и наличие других гинекологических патологий (гиперплазия эндометрия, полип эндометрия, эрозия шейки матки) не выявило значимых различий.

Обсуждение. Эндометриоз является заболеванием, которое характеризуется наличием ткани в иных, не физиологических для нее местах. Согласно имплантационной теории развития эндометриоза, при попадании в брюшную полость ткань ретроградно заброшенного эндометрия, которая в норме должна погибнуть, имплантируется в малом тазу и выживает, формируя эндометриодную гетеротопию [2]. Выживанию эндометрия в неблагоприятных для него условиях способствуют множество факторов [3]. Согласно современным данным, одним из биологически активных веществ, способствующих снижению дегенеративных изменений в тканях (в том числе и эндометрии) является эритропоэтин [4]. Значение эритропоэтина при эндометриозе уже обсуждалось в виду его проангиогенного влияния [5]. Исследования показывают значимость эритропоэтин-продуцирующего рецептора A3 (EPHA3) для формирования эндометриодной гетеротопии [6], а при ингибировании эритропоэтин-продуцирующего рецептора B4 (EPHB4) наблюдается выраженное подавление ее васкуляризации и роста [7]. Доказано, что эритропоэтин активно синтезируется непосредственно тканью эндометриодной гетеротопии, а увеличенное количество рецепторов к данному фактору в ней указывает на ауторегуляцию выживания в неблагоприятных для нее условиях брюшной полости [1]. Интересно, что концентрация эритропоэтина в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом значительно выше, чем у здоровых. Помимо этого, наибольшая концентрация эритропоэтина наблюдается на ранних стадиях формирования эндометриодных гетеротопий и снижается по мере их «старения» [5]. Становится очевидным, что эритропоэтин активно вырабатывается самой эндометриодной гетеротопией для выживания в неприспособленных для эндометрия условиях.

Эритропоэтин в первую очередь важнейший регулятор гемопоеза, стимулирующий пролиферацию ранних предшественников эритроцитов и дифференцировку более поздних форм в пределах эритроидного ростка [5]. Таким образом, при повышении его концентрации по-

средством синтеза эндометриодной гетеротопией и попадания в кровь наблюдается активация эритропоэза и увеличение количества эритроцитов, что и было показано в данном исследовании. Интересно, что наиболее выраженное влияние на повышение количества эритроцитов наблюдается при эндометриодном поражении яичника, что возможно связано с его богатой васкуляризацией. Напротив, наименьшее влияние показано именно для эндо-

метриоза кожного рубца, так как данный очаг имеет наименее выраженную васкуляризацию за счет окружающего его фиброза и, соответственно, сложности поступления эритропоэтина в общий кровоток. Заметим, что после удаления эндометриодной гетеротопии любой локализации уровень эритроцитов и концентрация гемоглобина постепенно снижались, что отражает возможное влияние данной патологии на эритропоэз. Показано, что функциональные кисты яичника не оказывали такого влияния на показатели красной крови, а при их наличии количество эритроцитов и гемоглобина наоборот снижается, что отражено в некоторых литературных источниках. Известно, что эффективность гемопоэза, в частности – эритропоэза, зависима от нормальной концентрации половых гормонов. Гемопоэтические стволовые клетки имеют большое количество рецепторов к эстрогену (ER- α), что необходимо для их активного деления. D. Nakada D. и соавт. [8] продемонстрировали снижение пролиферативной активности гемопоэтических стволовых клеток после делеции ER- α в эксперименте. Обратим внимание на тот факт, что при формировании кисты яичника любого генеза необратимо снижается объем функционирующей ткани органа, что приводит к снижению уровня женских половых гормонов и негативно отражается на гемопоэзе, что мы и наблюдаем в группе контроля. Продукция эритропоэтина эндометриодными гетеротопиями нивелирует это влияние на эритропоэз, в результате чего количество сохраняется в пределах нормы, а при эндометриодных кистах яичника даже повышается. Эти факты могут быть использованы в совокупности критериев для дифференциальной диагностики при наличии у пациентки кистозного образования яичника.

Интересно, что по мере «старения» эндометриодной кисты яичника повышается концентрации CA-125 в крови, который на сегодняшний день считается одним из наиболее значимых лабораторных маркеров эндометриоза на поздних стадиях [9, 10]. По мере «старения» кисты истончается ее эндометриодная выстилка и, наиболее вероятно, именно уменьшение количества функционирующей эктопической ткани эндометрия приводит к снижению синтеза эритропоэтина. Помимо этого, на поздних стадиях эндометриодная гетеротопия уже васкуляризирована и уже не так зависима от антиапоптотического эффекта эритропоэтина, что сопровождается снижением количества рецепторов к данному фактору. Таким образом, на поздних стадиях развития эндометриодной кисты яичника наблюдается повышение уровня CA-125 с одновременным снижением синтеза эритропоэтина, а соответственно и его системного эффекта в виде активации эритропоэза. Данное замечание подтверждается нашим исследованием в виде обратной корреляционной связи между исследуемыми показателями и уровнем белка CA-125. Подобная динамика уровней CA-125, эритропоэтина и показателей красной крови может быть использована как в качестве дифференциальной диагностики эндометриодного по-

ражения яичника на предоперационном этапе, так и стадирования данного заболевания.

Заключение. Данное исследование показало системное влияние эндометриодных гетеротопий на эритропоэз в виде его стимуляции, особенно выраженное при наличии эндометриодной кисты яичника, для которой также обнаружена обратная зависимость показателей красной крови с белком CA-125. Напротив, при эндометриодных кистах яичника значимо чаще наблюдается снижение количества эритроцитов. Выявленные особенности могут использоваться для комплексной дифференциальной диагностики кистозных образований яичников на предоперационном этапе, поскольку их легкодоступность и малоинвазивность являются неоспоримым плюсом.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Matsuzaki S., Canis M., Yokomizo R., Yaegashi N., Bruhat M.A., Okamura K. Expression of erythropoietin and erythropoietin receptor in peritoneal endometriosis. *Hum. Reprod.* 2003;18(1):152-6.
2. Sourial S., Tempest N., Hapangama D.K. Theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int.J. Reprod.Med.* 2014;2014:179515. <https://doi.org/10.1155/2014/179515>.
3. Capobianco A., Rovere-Querini P. Endometriosis, a disease of the macrophage. *Front Immunol.* 2013;28(4):9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00009>.
4. Günal M.Y., Ozansoy M., Kılıç Ü., Keskin İ., Özdemir E.M., Aslan İ., Eren Z., Ersavaş C., et al. Role of erythropoietin and its receptor in the development of endometriosis in rats. *J. Turk Ger. Gynecol. Assoc.* 2019;20(1):41-6. <https://doi.org/10.4274/jtgga.galenos.2018.2018.0039>.
5. Matsuzaki S., Murakami T., Uehara S., Yokomizo R., Noda T., Kimura Y., et al. Erythropoietin concentrations are elevated in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2001;16(5):945-8.
6. Xu H., Gao Y., Shu Y., Wang .Y, Shi Q. EPHA3 enhances macrophage autophagy and apoptosis by disrupting the mTOR signaling pathway in mice with endometriosis. *Biosci Rep.* 2019;39(7). pii: BSR20182274. doi: 10.1042/BSR20182274.
7. Rudzitis-Auth J., Fuß S.A., Becker V., Menger M.D., Laschke M.W. Inhibition of erythropoietin-producing hepatoma receptor B4 (EphB4) signaling suppresses the vascularization and growth of endometriotic lesions. *Br. J. Pharmacol.* 2020. <https://doi.org/10.1111/bph.15044>.
8. Nakada D., Oguro H., Levi B.P., Ryan N., Kitano A., Saitoh Y., et al. Oestrogen increases haematopoietic stem-cell self-renewal in females and during pregnancy. *Nature.* 2014;505(7484):555-8. <https://doi.org/10.1038/nature12932>.
9. Bedaiwy M.A., Falcone T. Laboratory testing for endometriosis. *Clin. Chim. Acta.* 2004;340(1-2):41-56.
10. Tokmak A., Yildirim G., Öztaş E., Akar S., Erkenekli K., Gülşen P., Yılmaz N., Uğur M. Use of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Combined With CA-125 to Distinguish Endometriomas From Other Benign Ovarian Cysts. *Reprod. Sci.* 2016;23(6):795-802. <https://doi.org/10.1177/1933719115620494>.

Поступила 31.03.20
Принята к печати 08.04.20