

МЕТА-АНАЛІЗ ПРИЧИННО-НАСЛІДКОВОГО ЗВ'ЯЗКУ МІЖ ЕНДОМЕТРІОЗОМ ТА РОЗВИТКОМ ВЕНОЗНОЇ ТРОМБОЕМБОЛІЇ

Сулов О. С.

Міжнародний гуманітарний університет, Одеса, Україна

УДК 533.9.08
DOI

МЕТА-АНАЛІЗ ПРИЧИННО-НАСЛІДКОВОГО ЗВ'ЯЗКУ МІЖ ЕНДОМЕТРІОЗОМ ТА РОЗВИТКОМ ВЕНОЗНОЇ ТРОМБОЕМБОЛІЇ

Сулов О. С.

Мета. Дослідити вплив ендометріозу на виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ) у користувачів оральних контрацептивів (ОК). Об'єднаний аналіз був проведений з використанням гармонізованого набору даних з міжнародних когортних досліджень, орієнтованих на пацієнтів: INAS-VIPOS, INAS-SCORE та INAS-FOCUS. Дослідження проводилися в одинадцяти європейських країнах, США та Канаді. Учасниками були особи, які нещодавно прописали з ОК або без нього, з анамнезом ендометріозу, але без запису ВТЕ.

Методи. Детальні дані збиралися за допомогою опитувальників, які самостійно вводилися на початку дослідження та кожні 6–12 місяців після цього. Усі ВТЕ, про які повідомлялося самостійно, були перевірені медичними працівниками та оцінені незалежним комітетом з питань суддівства. Рівень захворюваності (IP) розраховувався на 10 000 жінок на рік. Аналіз часу до події був використаний для визначення зв'язку між ендометріозом та ВТЕ з необробленими та скоригованими коефіцієнтами ризику (HR) та 95% довірчими інтервалами (CI), розрахованими з використанням стабілізованої зворотної ймовірності зважування лікування (IPTW).

Результати. Загалом 22 072 жінки мали діагноз ендометріоз, тоді як 91 056 жінок – ні. Жінки з ендометріозом склали 78 751 жінок на рік, серед яких повідомлялося про 41 подію ВТЕ (IP: 5,2/10000, 95% ДІ: 3,7–7,1). Для порівняння, було зареєстровано 127 ВТЕ серед 310 501 жінок на рік у жінок без ендометріозу (IP: 4,1/10000, 95% ДІ: 3,4–4,9). Скоригований HR для ВТЕ у жінок з ендометріозом становив 1,79 (95% ДІ: 1,24–2,57) за допомогою стабілізованого IPTW для контролю віку, індексу маси тіла, куріння, освіти, віку в менархе та сімейного анамнезу ВТЕ. Аналіз підгруп та чутливості дав подібні результати.

Висновки. Ці висновки підкреслюють важливість врахування ендометріозу як потенційного фактора, що сприяє ВТЕ у жінок, які використовують ОК. Однак необхідні подальші дослідження, щоб зрозуміти зв'язок між ендометріозом та ВТЕ.

Ключові слова: гемостаз, ендометріоз, гінекологія, венозний тромбоз, терапія ендометріозу, кореляція венозного тромбозу, гемокоагуляція.

META-ANALYSIS OF THE CAUSAL RELATIONSHIP BETWEEN ENDOMETRIOSIS AND THE DEVELOPMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLISM**Suslov O. S.**

Objective. To investigate the impact of endometriosis on the occurrence of venous thromboembolism (VTE) in oral contraceptive (OC) users. A pooled analysis was performed using a harmonized dataset from international patient-centered cohort studies: INAS-VIPOS, INAS-SCORE and INAS-FOCUS. The studies were conducted in eleven European countries, the USA and Canada. Participants were individuals newly prescribed with or without OC, with a history of endometriosis but no recorded VTE.

Methods. Detailed data were collected using self-administered questionnaires at baseline and every 6–12 months thereafter. All self-reported VTEs were verified by healthcare professionals and assessed by an independent adjudicating committee. Incidence rates (IRs) were calculated per 10,000 women per year. Time-to-event analysis was used to determine the association between endometriosis and VTE with crude and adjusted hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) calculated using the stabilized inverse probability of treatment weighting (IPTW).

Results. A total of 22,072 women had a diagnosis of endometriosis, while 91,056 women did not. Women with endometriosis accounted for 78,751 women per year, among whom 41 VTE events were reported (HR: 5.2/10,000, 95% CI: 3.7–7.1). In comparison, 127 VTEs were reported among 310,501 women per year in women without endometriosis (HR: 4.1/10,000, 95% CI: 3.4–4.9). The adjusted HR for VTE in women with endometriosis was 1.79 (95% CI: 1.24–2.57) using a stabilized IPTW controlling for age, body mass index, smoking, education, age at menarche, and family history of VTE. Subgroup and sensitivity analyses yielded similar results.

Conclusion. These findings highlight the importance of considering endometriosis as a potential contributing factor to VTE in women using OCs. However, further studies are needed to understand the association between endometriosis and VTE.

Key words: hemostasis, endometriosis, gynecology, venous thrombosis, therapy of endometriosis, venous thrombosis correlation, hemocoagulation.

Актуальність та постановка проблеми. Ендометріоз – це складний стан, впливу якого зазнають приблизно 10% жінок репродуктивного віку [1]. Основні механізми, які в першу чергу передбачають його розвиток, досі до кінця не вивчені. Попередні дослідження показали, що люди з ендометріозом часто відчують різноманітні гінекологічні та негінекологічні розлади, такі як підвищення частоти розвитку аутоімунної патології, депресії та серцево-судинних захворювань. Це відбувається тому, що ендометріоз порушує процеси організму, що призводить до систематичних супутніх активацій різних систем в довгостроковій перспективі. Однак специфічний вплив ендометріозу на кровоносні судини і серцево-судинні патології не вивчається широко.

Останні дослідження показали, що особи з ендометріозом мають підвищений ризик серцево-судинних захворювань, включаючи ішемічну хворобу серця, інсульт та гіпертонію. Дивно, але бракує досліджень, що досліджують потенційний зв'язок між ендометріозом та венозною тромбоемболією (ВТЕ). Таким чином, дослідження мало на меті оцінити причинно-наслідковий зв'язок між ендометрі-

озом та ВТЕ у пацієнтів з анамнезом ВТЕ, яким нещодавно призначали оральні контрацептиви (ОК) [1; 4; 6].

Метою аналізу було проаналізувати вплив ендометріозу на ВТЕ у шести різних групах та визначити потенційних медіаторів цього зв'язку. Завдяки ретельному аналізу проаналізовані будуть також основні механізми, що беруть участь у розвитку ВТЕ [2; 3].

Масив даних для мета-аналізу взятий з роботи колег Pauline De Corte et al. "Unravelling the Causal Relationship between Endometriosis and the Risk for Developing Venous Thromboembolism: A Pooled Analysis" та надається у максимальному незміненому вигляді відповідно до вимог авторів роботи та видавництва [1].

Матеріали та методи. Дослідження виконано на базі результатів трьох основних міжнародних активних досліджень: INAS-VIPOS, INAS-FOCUS та INAS-SCORE [9; 10; 11; 12]. Останні дані були зібрані ретроспективно з 11 європейських країн, США та Канади Берлінським центром епідеміології та досліджень (ZEG Berlin) між 2009 та 2017 роками, використовуючи ту саму методологію, детально описану у вищевказаних оглядах. Включені дослідження були подібними за своїми критеріями включення та виключення, методами подальшого спостереження та збору даних, а також використанням анкет. Дані охоплюють широкий віковий діапазон, від 11 до 68 років. У дослідженні INAS-VIPOS медичними працівниками не розглядалося, чи мали пацієнтки підтверджений діагноз ендометріозу, проходили гормональне лікування, таке як використання даназолу, аналоги гормону, що вивільняють гонадотропін, або приймали оральні контрацептиви (ОК) або таблетки, що містять лише гестаген (ТРЗ). У дослідженнях INAS-FOCUS та INAS-SCORE всі пацієнтки були включені спеціально, якщо їм нещодавно призначили оральний контрацептив до початку подальшого спостереження як компонент лікування.

У більшості досліджень основними препаратами для лікування слугували комбіновані оральні контрацептиви (ОК), у поодиноких випадках перевага віддавалася іншим варіантам медикаментозної терапії. Впродовж проведення дослідження пацієнтам дозволялося припинити прийом препарату або змінити препарат, що використовується, без впливу на спостереження в ході експерименту.

Відповідність до вимог дослідження. Для того, щоб взяти участь у спільному аналізі, необхідно було дотримуватися передбачених вимог [5; 7; 8]. Результати досліджень включали як жінок, що мали діагноз ендометріоз так і тих, що не хворіли на нього. На початку дослідження був обраний комплексний набір даних з урахуванням різноманітної групи учасників. Сюди входили особи, які в даний час приймали оральні контрацептиви, ті, хто не зміг надати подальші дані, та ті, хто мав особисту історію венозного тромбозу (ВТЕ) та артеріальної тромбоемболії. Учасники, які відповідали цим вимогам, потім були класифіковані на нових користувачів або попередніх користувачів оральних контрацептивів. Нові користувачі включали осіб, які ще не розпочали стандартне пероральне контрацептивне лікування, тоді як попередніми користувачами були ті, хто відновив прийом доз (того самого або іншого) орального контрацептиву. Початок періоду спостереження було позначено датою, коли учасник розпочав новий курс лікування оральними контрацептивами. Графічне подання цього процесу можна побачити на рис. 1 нижче.

Подібність анкет для опитування. Анкети опитування, використані в різних дослідженнях, мали спільний дизайн, з дещо меншим акцентом на ендометріозі

у дослідженні INAS-VIPOS. Це включало запити щодо самого стану. Що стосується досліджень INAS-FOCUS та INAS-SCORE, на початку дослідження жінок опитували щодо причин використання пероральних контрацептивів (таких як запобігання вагітності, лікування акне, лікування ендометріозу), їх гінекологічного здоров'я (включаючи менструальні кровотечі, дисменореї та аменореї), і чи були їм діагностовані будь-які захворювання, включаючи ендометріоз. В ідеалі учасники цих досліджень були обстежені на ендометріоз під час їх участі.

Оцінка частоти розвитку ВТЕ. Експертна група, призначена для оцінки ВТЕ, про яку були особисто поінформовані учасники, провела ретельну оцінку медичних записів у ZEG Berlin. Остання оцінка проводилася наприкінці кожного етапу, результати переглядалися незалежним комітетом, а події класифікувалися за згодою між експертами. У рамках включених досліджень команда валідації медичних досліджень ZEG Berlin спочатку кодувала використання ультразвуку для лікування ВТЕ, включаючи тромбоз глибоких вен та легеневу емболію. Результатом, що цікавив групу дослідників, була підтверджена ВТЕ, включаючи глибокий венозний тромбоз та легеневу емболію, і була послідовно кодована командою медичної валідації подій ZEG Berlin під час процедури валідації результатів у включених дослідженнях [13–18].

Коваріаційна інформація. Учасникам було поставлено завдання заповнювати власні анкети кожні 6–12 місяців протягом усього періоду спостереження

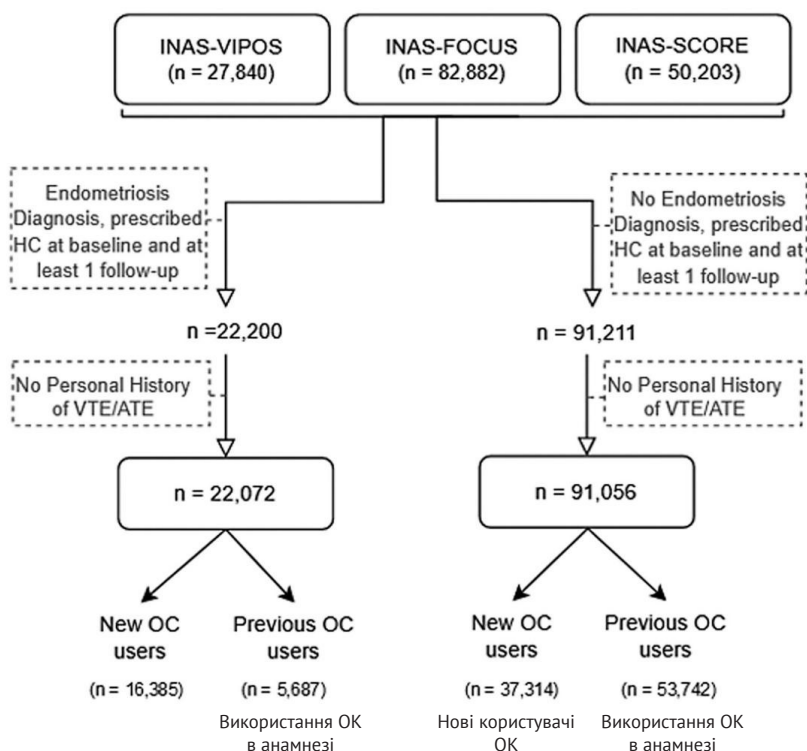


Рис. 1. Вибір досліджуваної групи. ГК – гормональні контрацептиви; ВТЕ – венозний тромбоемболізм; АТЕ – аретріальний тромбоемболізм; ОК – оральні контрацептиви

до 7 років. Основна інформація, зібрана від усіх учасників, включала їх вік, вагу, зріст, медичний та гінекологічний анамнез, вибір способу життя (наприклад, куріння), сімейний анамнез ВТЕ, будь-які фактори ризику серцево-судинних захворювань (наприклад, високий кров'яний тиск), регулярне вживання ліків, рівень освіти, а також минуле та поточне використання гормональної терапії. Кожного учасника також опитували про будь-які зміни в гормональній терапії, будь-які нещодавно діагностовані серцево-судинні події (такі як ВТЕ), будь-які серйозні захворювання, госпіталізації, випадки пологів та регулярне використання будь-яких супутніх ліків під час кожного етапу спостереження.

Деталі етичного схвалення. Планування та проведення досліджень підлягали національним законам та нормативним актам країн-учасниць. Перед документуванням будь-яких даних учасники дослідження отримали інформовану згоду. Форми інформованої згоди відповідали законодавству кожної країни дослідження та нормам для обсерваційних досліджень, включаючи схвалення місцевого незалежного комітету з етики/інституційної ради огляду. Усі дослідження проводилися відповідно до Керівництва з належної фармакоепідеміологічної практики (Міжнародне товариство фармакоепідеміології), Належної епідеміологічної практики (Європейська федерація Міжнародної епідеміологічної асоціації), Кодексу поведінки Європейської мережі центрів фармакоепідеміології та фармаконагляду (ENCePP) для наукової незалежності та прозорості, та етичних принципів, заснованих на Декларації Гельсінкі [19–22]. INAS-FOCUS (EUPAS 1597) та INAS-VIPOS (EUPAS 1613) були зареєстровані в EU PAS та отримали печатку ENCePP. Усі три дослідження були зареєстровані на сайті clinicaltrials.gov.

Статистичний аналіз. Характеристики та параметри репродуктивної, контрацептивної та медичної історії, що спостерігалися на початку дослідження, в усіх дослідженнях розглядалися як незмінні з часом безперервні або категоріальні змінні в аналізі. Категоріальні змінні описувалися абсолютними та відносними частотами; безперервні змінні були підсумовані вибіркоким середнім значенням та стандартним відхиленням. Частота випадків ВТЕ розраховувалися на 10 000 жінок на рік, причому учасники враховували час ризику до першої події ВТЕ, втрати спостереження, смерті або досягнення 60 місяців спостереження, залежно від того, що настало раніше. Учасників цензурували, якщо подальша інформація про спостереження була недоступна, незалежно від причини відсутності даних. Якщо медичне підтвердження свідчило про те, що смерть або серйозна подія була спричинена ВТЕ, це враховувалося як підтверджена подія ВТЕ в аналізі. Однак, якщо смерть була пов'язана з причиною, окрім ВТЕ, або невідомими причинами, особу цензурували після моменту смерті. В аналізі враховувалися лише вперше підтверджені випадки ВТЕ.

Щоб оцінити, чи існує середній вплив ендометріозу на ВТЕ, було побудовано причинно-наслідкову модель на основі експертних знань для ідентифікації факторів, що впливають на результат. Для контролю виміряного фактора, що впливають на результат, використовувалося обернене зважування ймовірності лікування (IPTW). Псевдопопуляцію було створено шляхом зважування кожної особи за оберненою ймовірністю її статусу експозиції (тобто, наявність ендометріозу чи відсутність) з урахуванням факторів, які вважаються такими, що сприяють факторам, що впливають на результат. У цій зваженій популяції очікується, що спостережувані фактори, що враховуються для факторів, що впливають на ре-

зультат, будуть рівномірно розподілені між групами експозиції, і таким чином дозволять оцінити середній (граничний) ефект популяції. Через статистичну ефективність, стабілізовані значення були кращими за нестабілізовані.

Стабілізовані значення були розраховані за допомогою процедури PSMATCH та використані для врахування потенційних відмінностей у вихідних характеристиках між двома групами. Логістичну регресію було застосовано для оцінки ймовірності експозиції (ендометріозу) з урахуванням спостережуваних вихідних характеристик. Стандартизовані середні різниці (SMD) були використані для визначення балансу вихідних коваріат між двома групами експозиції до та після застосування зважування. Коваріата вважалася адекватно збалансованою, якщо її абсолютна SMD була нижчою за 0,25, а її коефіцієнт дисперсії був між 0,5 та 2,0. Якщо спостерігався залишковий дисбаланс між двома групами експозиції, логістичну модель модифікували шляхом включення взаємодій між коваріатами, які вже були доступні у початковій моделі, або шляхом введення нелінійних членів. Після підтвердження адекватного балансу між двома групами (тобто, подібного розподілу спостережуваних вихідних коваріат між ендометріозом та відсутністю ендометріозу), було проведено оцінку ризиків за допомогою зваженої пропорційної регресії Кокса.

Щоб перевірити наявність потенційної упередженості класифікації, було проведено аналіз чутливості у жінок з хірургічно підтвердженим діагнозом ендометріозу порівняно з тими, у кого не було ендометріозу.

Вибір спостережуваних базових характеристик, які слід було враховувати для включення до моделі IPTW, базувався на емпіричних знаннях з досліджень ендометріозу та серцево-судинних результатів, а також на обговореннях з експертами в цій галузі, концептуалізованих у вигляді спрямованого ациклічного графіка (DAG). Для розрахунку ваг були включені наступні змінні: вік, ІМТ, сімейний анамнез ВТЕ, вік менархе, куріння та освіта.

Коефіцієнти ризику (HR) для необроблених результатів пацієнтів та пацієнтів з нестабільними періодами (IPTW) з 95% довірчими інтервалами (CI) були отримані за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса, використовуючи PROC PHREG. Зв'язки були оптимізовані за допомогою методу Ефрона. Метод повністю умовної специфікації був застосований для множинної імпутації (MI) вибраних коваріат моделі. MI PROC був використаний для створення 10 імпутованих наборів даних. Результати регресії Кокса серед імпутованих наборів даних були об'єднані з PROC MIANALYZE за допомогою правил Рубіна. Припущення про пропорційні ризики було оцінено на основі моделі регресії Кокса, що включає залежні від часу коваріати з незначними p -значеннями ($>0,05$), що вказує на дотримання припущення.

Через різницю в ризику ВТЕ залежно від статусу користувача оральних контрацептивів, показників захворюваності на ВТЕ та аналізу часу до події було повторно проведено стратифікацію за новими та попередніми користувачами оральних контрацептивів. Нарешті, потенційні базові фактори ризику та механізми медіаторів, які можуть відігравати певну роль у розвитку ВТЕ, були описово узагальнені для кожної групи впливу (ендометріоз або відсутність ендометріозу). Все очищення та аналіз даних було виконано за допомогою SAS 9.4.

Результати. Загалом 113 128 жінок відповідали критеріям участі в об'єднаному аналізі. З них 22 072 (19,5%) мали діагноз ендометріозу на момент початку

дослідження. Кількість доступних жінок на рік на когорті становила 78 751 для тих, хто мав ендометріоз, та 310 501 для тих, хто не мав ендометріозу. Переважна більшість жінок з ендометріозом була набрана у країнах Східної Європи (Угорщина, Україна, Польща та Росія), тоді як лише 9,5% були з країн Західної Європи (Австрія, Німеччина, Франція, Італія, Швейцарія, Велика Британія та Швеція). Серед тих, хто не мав ендометріозу, дві третини походили з країн Західної Європи або Сполучених Штатів /Канади, а третина – зі східноєвропейських країн.

У таблиці 1 підсумовано розподіл вихідних характеристик у жінок з ендометріозом та без нього. Підсумовуючи, порівняно з жінками без ендометріозу, жінки з ендометріозом мали вищий середній вік (32,6 проти 27,5 років), менше вживали оральних контрацептивів до початку дослідження (25,8% проти 59,0%), більший сімейний анамнез венозної тромбоемболії (7,8% проти 2,6%), вищу ймовірність попереднього (включаючи гінекологічне) хірургічного втручання (81,9% проти 26,3%), приймали менше ліків регулярно на початку дослідження (12,4% проти 18,8%) та дещо меншу ймовірність мати вищу освіту (46,7% проти 51,5%). Інші виміряні вихідні коваріати були подібними між двома групами.

Незважаючи на значні географічні відмінності, більшості учасниць було призначено оральні контрацептиви четвертого покоління, відповідно 50,9% та 41,7% для тих, хто мав ендометріоз, та без нього. Жінкам без діагнозу ендометріозу частіше призначали оральні контрацептиви першого покоління (25,9% проти 2,0%), тоді як препарати що містять лише прогестин призначалися лише жінкам з ендометріозом (20,1% проти 0%).

Абсолютна кількість та показники захворюваності на ВТЕ. Загалом протягом 60 місяців спостереження відмічалось 168 підтверджених ВТЕ: 41 було діагностовано в групі з ендометріозом та 127 у групі без ендометріозу; що призвело до інтенсивності ВТЕ 5,2 на 10 000 жінок на рік (95% ДІ: 3,7–7,1) та 4,1 на 10 000 жінок на рік (95% ДІ: 3,4–4,9) відповідно. Через різницю в ризику ВТЕ для нових та попередніх користувачів оральних контрацептивів та різницю в розподілі статусу оральних контрацептивів у жінок з ендометріозом та без нього, нові та попередні користувачі також розглядалися окремо (таблиця 2). У нових користувачок показники ВТЕ становили 3,0 на 10 000 жінок на рік (95% ДІ: 1,7–4,8) та 1,9 на 10 000 жінок на рік (95% ДІ: 1,2–2,9) для жінок з ендометріозом та без нього відповідно. Для попередніх користувачів оральних контрацептивів показники ВТЕ у жінок з ендометріозом становили 10,9 на 10 000 жінок на рік (95% ДІ: 7,0–16,3), тоді як у жінок без ендометріозу він становив 5,5 на 10 000 жінок на рік (95% ДІ: 4,5–6,7).

Результати аналізу часу до події. Результати аналізу середнього впливу ендометріозу на ВТЕ показано на (рис. 2). У загальному порівнянні, жінки з ендометріозом мали на 86% підвищений ризик ВТЕ порівняно з жінками без ендометріозу (ВР: 1,86, 95% ДІ: 1,29–2,68), не враховуючи дисбаланс у популяції характеристики між обома групами. Для моделі IPTW, враховуючи спостережувані відмінності у вихідних факторах ризику, включаючи вік, ІМТ, сімейний анамнез ВТЕ, вік менархе, куріння та освіту, жінки з ендометріозом мали на 79% підвищений ризик ВТЕ порівняно з жінками без ендометріозу (відношення ризиків IPTW: 1,79, 95% ДІ: 1,24–2,57).

Аналізи були повторені для підгруп нових та попередніх користувачів ОК (рис. 2). Для нових користувачів ОК у жінок з ендометріозом ризик був підви-

Таблиця 1

Базові характеристики – порівняння зразків

	До зважування				Після зважування			
	Ендо метріоз		Без ендометріозу		Ендо метріоз		Без ендометріозу	
Кількість учасниць	22072		91056		22072		91056	
Східний ЄС	19965 (90,5%)		30687 (33,7%)		19445 (88,1%)		31870	(35,0%)
Західний ЄС/Північна Америка	2107 (9,5%)		60369 (66,3%)		2627 (11,9%)		59186	(65,0%)
Характеристики пацієнток								
Вік на момент початку дослідження (роки)	32,6	(± 8,85)	22,5	(± 8,04)	29,2	(± 8,09)	28,6	(± 8,64)
Вага на початку дослідження (кг)	64,7	(±12,34)	66,7	(±16,36)	66,2	(±15,39)	66,0	(±15,78)
Зріст на початку дослідження (см)	166,1	(±5,94)	164,8	(±6,63)	166,1	(±5,90)	164,8	(±6,62)
ІМТ на початку дослідження ^a	23,5	(±4,37)	24,6	(±5,83)	24,0	(±5,57)	24,3	(±5,61)
Гінекологічний анамнез								
Вік менархе (роки)	12,9	(±1,33)	12,8	(±1,52)	12,9	(± 1,30)	12,8	(± 1,52)
Вагітність (вагітність)	12396	(56,2%)	47727	(52,4%)	9910	(44,9%)	50536	(55,5%)
Народжувала живу дитину (паритет)	11419	(51,7%)	42158	(46,3%)	8895	(40,3%)	45164	(49,6%)
Кількість народжених живих дітей (кожної)	1,51	(± 0,66)	1,63	(± 0,81)	1,47	(± 0,56)	1,66	(± 0,85)
Високотемпературний цикл (раніше/пізніше) (жовтого/темного)	5687	(25,8%)	53742	(59,0%)	5717	(25,9%)	54178	(59,5%)
Фактори ризику спадково-спадковані захворювання								
а Будь-яке куріння тютюну	4364	(19,8%)	15467	(17,0%)	4127	(18,7%)	16026	(17,6%)
Інтенсивне куріння тютюну (>15 сигарет на день)	547	(2,5%)	1626	(1,8%)	486	(2,2%)	1730	(1,9%)
Високий кров'яний тиск	324	(1,5%)	2124	(2,3%)	287	(1,3%)	2276	(2,5%)
Спадкові захворювання (у сім'ї/у батьків/у сестер/у братів)	1718	(7,8%)	2365	(2,6%)	817	(3,7%)	3369	(3,7%)
Історія хвороби								
Цукровий діабет	78	(0,4%)	666	(0,7%)	110	(0,5%)	637	(0,7%)
Захворювання серцево-судинної системи	33	(0,2%)	106	(0,1%)	44	(0,2%)	91	(0,1%)
Рак	134	(0,6%)	457	(0,5%)	110	(0,5%)	546	(0,6%)
Інші захворювання (окрім вищезгаданих)	18065	(81,9%)	23898	(26,3%)	18320	(83,0%)	24494	(26,9%)
З них гінекологічні операції	17 292	(78,3%)	5 832	(6,1%)	17 459	(79,1%)	6 101	(6,7%)
Ліки								
Регулярне вживання ліків, крім вітамінів та мінералів	2 631	(12,4%)	16 130	(18,8%)	3 090	(14,0%)	21 216	(23,3%)
Освіта								
Вища за рівень вступу до університету ^a	10 311	(46,7%)	46 899	(51,5%)	10 462	(47,4%)	45 710	(50,2%)

щений на 57% порівняно з відсутністю ендометріозу, якщо не враховувати дисбаланс факторів ризику (BP: 1,57, 95% ДІ: 0,84–2,92). Модель IPTW призвела до підвищеного ризику на 45% (IPTWHR: 1,45, 95% ДІ: 0,78–2,71). Для жінок з ендометріозом, які раніше приймали ОК, частота виникнення ВТЕ протягом спостережуваного часу була вдвічі вищою як для незбалансованої (сирий BP: 2,03, 95% ДІ: 1,30–3,17), так і для зваженої (IPTW HR: 2,07, 95% ДІ: 1,33–3,22) вибірки дослідження.

Аналіз чутливості. Для дослідження впливу потенційної упередженості класифікації було проведено аналіз чутливості, враховуючи лише жінок з ендометріозом, діагностованим за допомогою лапароскопічної хірургії (n=2161) порівняно

Таблиця 2

Абсолютні числа ВТЕ: повна вибірка, нові користувачі та попередні користувачі ОК

	Ендометріоз	Без ендометріозу
Повна вибірка		
Жіно-роки	78751	310501
Кількість учасниць	22072	91056
Кількість ВТЕ	41	127
IP (95% ДІ)	5,2 (3,7–7,1)	4,1 (3,4–4,9)
Нові користувачі		
Жіно-роки	56811	123736
Кількість учасниць	16385	37314
Кількість ВТЕ	17	24
IP (95% ДІ)	3,0 (1,7–4,8)	1,9 (1,2–2,9)
Попередні користувачі		
Жіно-роки	21940	186765
Кількість учасниць	5687	53742
Кількість ВТЕ	24	103
IP (95% ДІ)	10,9 (7,0–16,3)	5,5 (4,5–6,7)

з тими, у кого ендометріоз не був виявлений. У цій хірургічно підтвердженій підвибірці спостерігалось 6 випадків ВТЕ, що відповідає інтервалу ризику (IR) 6,8 на 10 000 жінок на рік (95% ДІ: 2,5–14,7). При врахуванні вихідних характеристик для міжхірургічного дослідження тижня (IPTW) спостерігався підвищений ризик ВТЕ на 16% (HR 1,16, 95% ДІ: 0,38–3,56) у жінок з хірургічно підтвердженим діагнозом ендометріозу порівняно з тими, у кого не було ендометріозу.

Базовий ризик ВТЕ та медіаторні фактори. При порівнянні базових факторів ризику між тими, хто мав ВТЕ, та тими, хто її не мав, жінки з ВТЕ загалом були старшими (середній вік 33,6 проти 28,5 років), мали вищий середній ІМТ (28,1 проти 24,3 кг/м²), мали більший анамнез вагітності (59,1% проти 52,2%), повідомляли про використання оральних контрацептивів раніше (70,2% проти 51,6%), мали більшу кількість факторів серцево-судинного ризику (тобто високий кров'яний тиск, сімейний анамнез ВТЕ, попереднє операційне втручання) та повідомляли про більш регулярне вживання ліків (37,0% проти 21,0%) порівняно з жінками без ВТЕ. Ця закономірність була подібною у жінок з діагнозом ендометріозу та без нього. Щодо розподілу потенційних медіаторів для розвитку ВТЕ, виявлених під час подальшого спостереження, жінки з ендометріозом мали вищу частку факторів ризику ВТЕ порівняно з тими, хто не мав ендометріозу, включаючи госпіталізацію (19,7% проти 13,7%), принаймні одну зміну оральних контра-

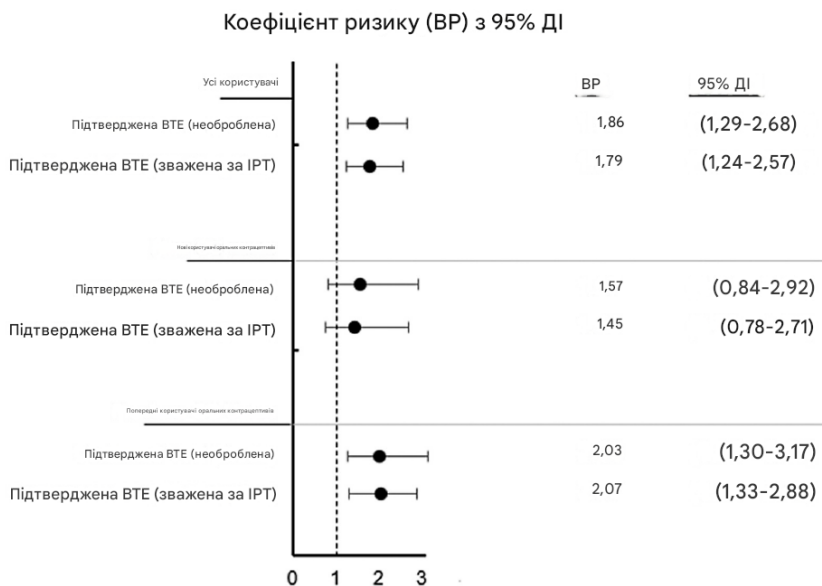


Рис. 2. Необроблений та зважений за IPT коефіцієнт ризику (BP) з 95% ДІ – повна вибірка, нові користувачі та попередні користувачі. ДІ – довірчий інтервал; BP – коефіцієнт ризику; IPT – обернена ймовірність лікування

цептивів під час спостереження в дослідженні (81,5% проти 70,5%), повідомляли про будь-які нові серйозні захворювання або хірургічне втручання (22,6% проти 9,0%), та регулярно приймали ліки під час подальшого спостереження (25,3% проти 12,2%).

Обговорення

Основні результати. Метою цього дослідження було з'ясувати, чи існує причинний вплив ендометріозу на венозну тромбоемболію (ВТЕ) у користувачів оральних контрацептивів. Цей об'єднаний набір даних складався зі 113 128 жінок, з ендометріозом або без нього, яким нещодавно призначили оральні контрацептиви та без ВТЕ в анамнезі. Незважаючи на загальну збалансованість популяційних характеристик, між обома групами спостерігалася певна гетерогенність початкового ризику. Крім того, показники захворюваності на ВТЕ були вищими у жінок з ендометріозом, незалежно від попереднього статусу використання оральних контрацептивів. Ми також спостерігали, що ендометріоз має несприятливий вплив на розвиток ВТЕ. У жінок з ендометріозом рівень розвитку ВТЕ був у 1,79 раза вищим, ніж у жінок без ендометріозу. Цей підвищений рівень був сильнішим у жінок, які раніше використовували оральні контрацептиви, порівняно з тими, які отримали свій перший рецепт під час включення. Подальші аналізи підгруп у різних групах користувачів оральних контрацептивів та у порівнянні з тими, у кого був хірургічно підтверджений ендометріоз, показали узгоджені результати. Зрештою, жінки з ендометріозом виявилися більш схильними до початкових та медіаторних факторів ризику, таких як більша кількість госпіталізацій, попередні операції, серйозні захворювання, регулярне вживання ліків та пе-

рехід з лікування оральними контрацептивами під час спостереження, що може сприяти підвищеному ризику розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ).

Інтерпретація. Це перше дослідження, що вивчає зв'язок між ВТЕ та ендометріозом у користувачів оральних контрацептивів (ОК) у великому об'єднаному когортному дослідженні. Деякі дисбаланси, що спостерігалися при порівнянні базового ризику між групами впливу, можна пояснити дизайном вибраних досліджень об'єданого набору даних. По-перше, учасниці з ендометріозом переважно походили з країн Східної Європи (Угорщина, Польща, Росія та Україна), в яких ОК не так часто призначалися на момент проведення дослідження порівняно із західноєвропейськими країнами або Сполученими Штатами/Канадою (тобто з 2009 по 2017 рік). Це частково пояснило дисбаланс попереднього застосування ОК на початку дослідження між обома групами. Крім того, дисбаланс у віці можна пояснити розривом між першою появою симптомів та першим діагнозом ендометріозу, оскільки в INAS-VIPOS були включені лише жінки з діагнозом ендометріозу, яким нещодавно призначили ОК, тоді як в INAS-SCORE та INAS-VIPOS були включені всі жінки репродуктивного віку, яким щойно призначили ОК. Тим не менш, дисбаланс у віці та попередньому вживанні оральних контрацептивів контролювався за допомогою стабілізованих ваг та проведення кількох підгрупових аналізів, що призвело до подібних оцінок ефекту. Результати також свідчать про те, що користувачі оральних контрацептивів з ендометріозом мають підвищений ризик венозної тромбоемболії (ВТЕ) порівняно з жінками без ендометріозу. Попередні дослідження показали, що жінки з ендометріозом мають підвищений ризик певних серцево-судинних та цереброваскулярних ускладнень, таких як гіпертензія, інсульт, ішемічна хвороба серця, ангіографічно підтверджена стенокардія, та цереброваскулярні катастрофи. Хоча основні причини спостережуваних зв'язків досі погано вивчені, попередні дослідження також показали, що кілька біологічних механізмів у жінок з ендометріозом можуть призвести до серцево-судинної дисфункції, що потенційно також може призвести до підвищеного ризику розвитку супутніх серцево-судинних захворювань, таких як венозна тромбоемболія (ВТЕ). Крім того, як також підтверджують дані, жінки з ендометріозом частіше піддаються впливу небіологічних факторів, таких як хірургічні втручання або інші супутні захворювання, які можуть збільшити ризик розвитку ВТЕ.

Сильні сторони та обмеження дослідження. Це дослідження має кілька сильних сторін, які сприяють валідності результатів. По-перше, під час початкового збору даних було звернено увагу на типові упередження в обсерваційних дослідженнях, такі як упередження через змішування, втрата для подальшого спостереження, упередженість відбору та упередженість неправильної класифікації самооцінених результатів, що описано в іншому місці. По-друге, набір даних містить велику різноманітність інформації на початку дослідження та під час подальшого спостереження, включаючи детальну інформацію про серцево-судинні фактори ризику. По-третє, дослідження має великий розмір вибірки, що дозволяє проводити кілька заздалегідь визначених підгрупових аналізів. По-четверте, у коваріатах, що представляють інтерес, невелика кількість відсутніх даних, що зменшує потенціал для упередженості. Крім того, набір даних містить репрезентативну вибірку популяції з кількох країн, що може підвищити зовнішню валідність результатів. Крім того, ми використовували сучасні методи епідеміоло-

гічного аналізу (наприклад, IPTW) для оцінки граничного впливу ендометріозу на ВТЕ з урахуванням важливих факторів, що впливають на результат. Нарешті, було розроблено специфічну для дослідження та обґрунтовану експертною думкою DAG для інформування про вибір коваріатів моделі. Змінні, які вважалися проміжними, не контролювалися, щоб уникнути систематичної помилки надмірного коригування.

Це дослідження також має деякі обмеження. По-перше, незважаючи на широке охоплення реальних даних, результати можуть бути узагальнені лише для користувачів оральних контрацептивів. Тим не менш, оскільки оральні контрацептиви є рекомендованою терапією для лікування симптомів, пов'язаних з ендометріозом, таких як хронічний біль у животі, вплив цього обмеження є досить обмеженим. Незважаючи на те, що більшості учасниць, незалежно від діагнозу ендометріозу, призначали оральні контрацептиви четвертого покоління, слід зазначити, що варіації у схемах призначення та потенційні відмінності в гормональному впливі можуть впливати на ризик ВТЕ. Подальше дослідження впливу специфічних гормональних композицій на ризик ВТЕ, особливо в контексті ендометріозу, є необхідним для розробки персоналізованих контрацептивних стратегій та пом'якшення тромботичних ускладнень. Крім того, оскільки набір даних включав усіх користувачів оральних контрацептивів, ми не змогли розрізнити частоту ВТЕ для користувачів комбінованих оральних контрацептивів або препаратів для лікування статевих органів. По-друге, незважаючи на великий розмір вибірки та тривалий час спостереження, спостережувана кількість ВТЕ була низькою, що вплинуло на точність результатів дослідження. Крім того, жінок з ендометріозом спостерігали лише з моменту, коли їм призначили нове гормональне лікування ендометріозу, а не з моменту встановлення діагнозу ендометріозу, що могло спотворити зв'язок між впливом та результатом через поширену упередженість користувачів. Однак, вплив цієї упередженості вважається помірним, оскільки приблизно 80% повідомили, що відчули свої перші симптоми ендометріозу протягом 3 років до включення до дослідження, і приблизно 70% жінок з ендометріозом отримали діагноз ендометріозу протягом 1 року до включення до дослідження. Крім того, серед жінок без діагнозу ендометріозу цілком ймовірно, що певні жінки страждають від недіагностованого або безсимптомного ендометріозу та були неправильно класифіковані. Неправильно класифіковані недіагностовані або безсимптомні випадки призведуть до упередженості до нульового значення, величина недооцінки якого залежить від частки випадків з неправильно класифікованим результатом. Нарешті, стабілізована IPTW була застосована для покращення внутрішньої валідності шляхом контролю вимірних змішувачих змінних. IPTW створює зважену популяцію з рівним розподілом відповідних базових характеристик, незалежно від експозиції. Однак методи, такі як IPTW, дозволяють коригувати лише характеристики, які вимірюються та включаються до моделі. Ми не можемо виключати, що невідомі або невимірювані фактори, що призводять до помилки, могли вплинути на виявлений зв'язок між ендометріозом та ВТЕ. Тому для подальшого вивчення зв'язку між ендометріозом та ВТЕ можуть знадобитися подальші дослідження з різними методологіями, що враховують невимірювану помилку (наприклад, інструментальна змінна, підхід «вхідних дверей»). Хоча це дослідження надає епідеміологічні докази зв'язку незалежно від ймовірних пом'якшувальних факторів, висновки про основні при-

чини обмежені обсерваційним характером даних. Майбутні дослідження повинні зосередитися на з'ясуванні основних біологічних механізмів та спільних схильностей між ендометріозом та тромботичними розладами.

Висновки. Це велике обсерваційне дослідження оцінювало вплив ендометріозу на венозну тромбоемболію (ВТЕ) у користувачів ОК. Результати дослідження свідчать про те, що користувачі ОК з ендометріозом мають підвищений ризик ВТЕ порівняно з жінками без діагнозу ендометріозу. Ці результати підкреслюють важливість розгляду ендометріозу як потенційного фактора, що сприяє ВТЕ у жінок, які використовують ОК. Однак, необхідні подальші дослідження, щоб краще зрозуміти зв'язок між ендометріозом та супутніми серцево-судинними захворюваннями, такими як ВТЕ, не обмежуючись лише користувачами ОК. Такі дослідження можуть включати більші вибірки, довші періоди спостереження, детальну інформацію про конкретні ОК та вивчення потенційних факторів, що впливають на результат, таких як спосіб життя та генетичні фактори. Наші результати мають важливі наслідки для клініцистів та жінок з ендометріозом, які розглядають можливість використання ОК, та вимагають індивідуалізованого та обґрунтованого прийняття рішень на основі ретельної оцінки ризиків та переваг цього варіанту лікування.

Подяка. Автори оригінальної статті хотіли б подякувати власникам даних за дозвіл провести це нефінансоване докторське дослідження: Берлінському центру епідеміології та досліджень у галузі охорони здоров'я (ZEG Berlin), який був науковим незалежним керівником досліджень INAS-VIPOS, INAS-FOCUS та INAS-SCORE, та Bayer Pharmaceuticals (Берлін, Німеччина), яка фінансувала всі оригінальні дослідження безумовним грантом.

ЛІТЕРАТУРА

1. De Corte, P., Milhoranca, I., Mechsner, S., Oberg, A. S., Kurth, T., & Heinemann, K. (2025). Unravelling the Causal Relationship between Endometriosis and the Risk for Developing Venous Thromboembolism: A Pooled Analysis. *Thrombosis and Haemostasis*, 125(04), 385–394. <https://doi.org/10.1055/a-2407-9498>
2. Giudice, L. C. (2010). Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med*. 362(25), 2389–2398
3. Fan, Y-H., Leong, P-Y., Chiou, J-Y., Wang, Y-H., Ku M-H, Wei JC-C. (2021). Association between endometriosis and risk of systemic lupus erythematosus. *Sci Rep*. 11(01), 532.
4. Surrey, E. S., Soliman, A. M., Johnson, S. J., Davis, M., Castelli-Haley, J., Snabes, M. C. (2018). Risk of developing comorbidities among women with endometriosis: a retrospective matched cohort study. *J Womens Health (Larchmt)* 27(09), 1114–1123.
5. Teng, S-W., Horng, H-C, Ho., C-H, Yen., M-S., Chao, H-T., Wang P-H. (2016); Taiwan Association of Gynecology Systematic Review Group. Women with endometriosis have higher comorbidities: Analysis of domestic data in Taiwan. *J Chin Med Assoc*. 79(11), 577–582.
6. Mu, F., Rich-Edwards, J., Rimm, E. B., Spiegelman, D., Missmer, S. A. (2016). Endometriosis and risk of coronary heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 9(03), 257–264.
7. Farland, L. V., Degnan, W. J. III, Bell, M. L., et al. (2022). Laparoscopically confirmed endometriosis and risk of incident stroke: a prospective cohort study. *Stroke* 53(10), 3116–3122.
8. Mu, F., Rich-Edwards, J., Rimm, E. B., Spiegelman, D., Forman, J. P. (2017). Missmer SA. Association between endometriosis and hypercholesterolemia or hypertension. *Hypertension*. 70(01), 59–65.

9. Heinemann, K., Imthurn, B., Marions, L., et al. (2020). Safety of Dienogest and other hormonal treatments for endometriosis in real-world clinical practice (VIPOS): a large noninterventional study. *Adv Ther.* 37(05), 2528–2537.
10. Becker, K., Heinemann, K., Imthurn, B., et al. (2021). Real world data on symptomology and diagnostic approaches of 27,840 women living with endometriosis. *Sci Rep.* 11(01), 20404.
11. Dinger, J.C. R.S. International Active Surveillance Study – Folate and Oral Contraceptives Utilization Study (INAS-FOCUS); INAS-FOCUS Study: 12th update report. Retrieved from: https://catalogues.ema.europa.eu/sites/default/files/document_files/IFOC_FinalStudyReport_Public%20Version%2020200819.pdf
12. Jürgen, D., Klaas, H., Sabine, M. (2020). Combined oral contraceptives containing dienogest and estradiol valerate may carry a lower risk of venous and arterial thromboembolism compared to conventional preparations: Results from the extended INAS-SCORE study. *Front in Womens Health.* 05(01), 1–8.
13. Heinemann, K., Reed, S., Moehner, S., Minh, T. D. (2015). Comparative contraceptive effectiveness of levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices: the European Active Surveillance Study for Intrauterine Devices. *Contraception.* 91(04), 280–283.
14. Heinemann, K., Reed, S., Moehner, S., Minh, T. D. (2015). Risk of uterine perforation with levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices in the European Active Surveillance Study on Intrauterine Devices. *Contraception.* 91(04), 274–279.
15. Austin, P. C. (2011). An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res.* 46(03), 399–424.
16. Austin, P. C. (2014). The use of propensity score methods with survival or time-to-event outcomes: reporting measures of effect similar to those used in randomized experiments. *Stat Med.* 33(07), 1242–1258.
17. Hernán, M. A., Robins, J. M. (2021). *Casual Inference: What If*. Boca Raton, FL: CRC Press.
18. Rosenbaum, P. R., Rubin, D. B. (1983). The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika.* 70 (01), 41–55.
19. Robins, J. M., Hernán, M. A., Brumback, B. (2000). Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology.* 11 (05), 550–560.
20. Rosenbaum, PRRD. (1984). Reducing bias in observational studies using subclassification on the propensity score. *Journal of the American Statistical Association.* *J Am Stat Assoc.* 79, 516–524.
21. Greenland, S., Pearl, J., Robins, J. M. (1999). Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology.* 10(01), 37–48.
22. Wiegers, HMG., Scheres, LJJ., Tahir, L., Hutten, B. A., Middeldorp, S., & Mijatovic, V. (2022). Risk of venous thromboembolism in women with endometriosis. *Thrombosis Research*, 217, 104–106. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.07.014>

Дата надходження статті: 25.10.2025

Дата прийняття статті: 27.11.2025

Опубліковано: 22.12.2025

