

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-3-143-151>



Морфологическая картина синдрома поликистозных яичников и ошибки в его диагностике

Е.А. Соснова, Т.С. Грачёва, Т.А. Демура, М.А. Крот

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — одно из наиболее часто встречаемых в современных условиях у женщин заболеваний. Ведущими его признаками являются овариальная дисфункция (нерегулярный менструальный цикл, ановуляция), гиперандрогения, а также поликистозная морфология яичников. Основным макроскопический признак — двустороннее увеличение яичников с множественными кистозно-атрезирующими фолликулами. При хирургическом лечении наряду с осмотром проводят биопсию яичников, что позволяет точно поставить диагноз и выбрать тактику дальнейшего лечения.

Цель исследования — анализ морфологической верификации диагноза «СПКЯ».

Материалы и методы. Авторы проанализировали клиническую трактовку специалистами-патоморфологами диагноза СПКЯ на примере 121 пациентки, поступившей в стационары Москвы для хирургического лечения.

Исходно диагноз СПКЯ установлен на этапе амбулаторного обследования пациенток. Таким образом, в исследование включили 121 женщину репродуктивного возраста с входящим диагнозом «СПКЯ» при исключении прочих факторов бесплодия и нарушений менструальной функции. Критерии отбора: входящий диагноз для госпитализации — СПКЯ, исключение трубно-перитонеального фактора бесплодия и мужского фактора бесплодия. Интраоперационно у всех пациенток ($n=121$) проводили забор материала для гистологического исследования.

Пациенток направляли для лечения в гинекологические хирургические стационары: в городскую клиническую больницу направлены 54 женщины (1-я группа); в научно-исследовательский центр — 48 женщин (2-я группа); в коммерческую клинику обратились 19 женщин (3-я группа). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ STATISTICA Base с применением параметрических и непараметрических методов. Рассчитывали средние арифметические, стандартные отклонения, медианы и процентиля показателей. Доверительные границы к среднему арифметическому рассчитывали на основании распределения Стьюдента. Точные 95% доверительные границы к частотам рассчитывали на основании биномиального распределения, достоверность различия частот в группах — при помощи критерия хи-квадрат.

Ввиду того, что некоторые исследуемые показатели имели распределения, значительно отличающиеся от нормального, также использовались непараметрические критерии Манна-Уитни (p^2) и Вилкоксона. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты. Проанализированы результаты гистологического заключения у 121 (100%) женщины репродуктивного возраста с клиническим диагнозом «СПКЯ» после хирургического лечения. После первичного анализа клинический диагноз СПКЯ не был подтверждён гистологическим исследованием у 78 (64%) пациенток, а гистологические заключения «СПКЯ» или «нельзя исключить СПКЯ» получены только для 43 (36%) женщин. Повторный пересмотр гистологического материала от 43 женщин с условно подтверждённым морфологическим диагнозом СПКЯ позволил нам выделить две группы пациенток: 1-ю группу с типичной гистологической картиной СПКЯ ($n=6$, или 14%) и 2-ю группу — с так называемыми СПКЯ-подобными состояниями ($n=37$, или 86%).

Заключение. Установлены выраженные различия между морфологической картиной истинного СПКЯ и СПКЯ-подобных состояний. Таким образом, окончательный диагноз СПКЯ должен быть верифицирован не только на основании клинических и ультразвуковых признаков, но и при обязательном подтверждении морфологическим исследованием биоптатов яичников после хирургического лечения.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников; морфология яичников; бесплодие; гистология.

Как цитировать:

Соснова Е.А., Грачёва Т.С., Демура Т.А., Крот М.А. Морфологическая картина синдрома поликистозных яичников и ошибки в его диагностике // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2022. Т. 9, № 3. С. 143–151. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-3-143-151

Рукопись получена: 21.04.2022

Рукопись одобрена: 30.05.2022

Опубликована: 25.09.2022

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-3-143-151>

Morphological pattern and misdiagnosis in polycystic ovarian syndrome

Elena A. Sosnova, Tat'yana S. Gracheva, Tat'yana A. Demura, Marina A. Krot

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

INTRODUCTION: Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is currently one of the most common diseases in women. Ovarian dysfunction (irregular menstrual cycle and anovulation), hyperandrogenism, and polycystic ovarian morphology are the most frequent manifestations of the syndrome. Its main macroscopic sign is bilateral enlargement of the ovaries with multiple cystic and atretic follicles. Moreover, an ovarian biopsy is usually performed in addition to clinical examination allowing for an accurate diagnosis and management.

AIM: In this study, we sought to analyze the morphological verification of PCOS.

MATERIALS AND METHODS: We analyzed 121 patients admitted to Moscow hospitals for surgical treatment diagnosed of PCOS by pathologists. Initially, PCOS was diagnosed at the outpatient examination. Thus, 121 women of reproductive age were included in the study after excluding tubal-peritoneal factors, male infertility factors, and menstrual dysfunction. Intraoperatively, all patients ($n=121$) were sampled for histological examination.

The patients were referred to different gynecological hospitals: a municipal clinical hospital (group 1, $n=54$), a research center (group 2, $n=48$) and a commercial clinic (group 3, $n=19$). We processed data using parametric and non-parametric methods in the STATISTICA Base software package. Arithmetic means, standard deviations, medians, and percentiles were equally determined. Confidence intervals for the arithmetic mean were determined using on the Student-t distribution. Moreover, we determined the 95% confidence intervals to the frequencies and the significance of differences in frequencies between the groups using binomial distribution and the Chi-square test, respectively.

Some indicators exhibited significantly different distributions from the norm; therefore, non-parametric Mann-Whitney (p^2) and Wilcoxon criteria were further applied. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

RESULTS: Histological findings in 121 (100%) women of reproductive age with a clinical diagnosis of PCOS after surgical treatment were analyzed. After primary analysis, the clinical diagnosis was not confirmed in 78 (64%) patients, and histological findings of PCOS or PCOS that could not be excluded were obtained for only 43 (36%) women. Re-examination of histological samples from these 43 women let to the identifying of two groups of patients: group 1 with a typical histological pattern of PCOS ($n=6$, 14%) and group 2 with the so-called PCOS-like conditions ($n=37$, 86%).

CONCLUSIONS: Significant differences were found between the morphological pattern of true PCOS and PCOS-like conditions. Thus, the final diagnosis should be made clinically and through imaging, as well as through mandatory morphological examination of ovarian biopsy specimens after surgical treatment.

Keywords: polycystic ovarian syndrome; ovarian morphology; infertility; histology.

To cite this article:

Sosnova EA, Gracheva TS, Demura TA, Krot MA. Morphological pattern and misdiagnosis in polycystic ovarian syndrome. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(3):143–151. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-3-143-151

Received: 21.04.2022

Accepted: 30.05.2022

Published: 25.09.2022

ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ), или синдром Штейна–Левентала, — это заболевание структуры и функции яичников, характеризующееся овариальной гиперандрогенией с нарушением менструальной и генеративной функций. В настоящее время оно остаётся одной из актуальных проблем гинекологической эндокринологии и одной из главных причин бесплодия у женщин репродуктивного возраста [1]. СПКЯ встречается у женщин репродуктивного возраста, показатели частоты выявления этого заболевания достаточно вариабельны в связи с неоднородностью клинических и эндокринологических проявлений и неоднозначностью их оценки. Следует отметить, что в последнее десятилетие происходит увеличение числа больных, не имеющих типичных проявлений СПКЯ.

Рассматриваемый синдром обуславливает 55–91% случаев ановуляторного бесплодия, что представляет важную проблему как для женщины, так и для общества в целом [2].

Первое гистологическое описание поликистозных яичников сделано еще в 1721 году итальянским врачом Антонио Валлиснери (1661–1730). В 1893 году российский акушер-гинеколог Кронид Фёдорович Славянский (1847–1898) впервые описал клиническую картину СПКЯ [3]. У пациенток с СПКЯ морфофункциональные характеристики яичников имеют ряд особенностей, которые становятся серьёзным препятствием на пути реализации репродуктивной функции у женщин детородного возраста. При СПКЯ наблюдается нарушение процесса фолликулогенеза, происходит задержка формирования фолликулов на антральной стадии, причём количество примордиальных фолликулов остаётся сохранным. Также не происходит инициирования доминантного фолликула, что проявляется нарушением овуляции, изменением морфологической структуры яичника и увеличением его объёма [4]. Микроскопически под утолщённым, фибрированным поверхностным слоем коркового вещества располагаются многочисленные кистозно-атрезизирующиеся фолликулы с гиперплазией внутренней теки, жёлтые и белые тела отсутствуют [5].

Цель данного исследования — проанализировать совпадение морфологической верификации диагноза СПКЯ с его клиническим проявлением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализирована клиническая трактовка специалистами-патоморфологами диагноза СПКЯ на примере 121 пациентки, поступившей в стационары Москвы для хирургического лечения.

Исходно диагноз СПКЯ поставлен на этапе амбулаторного обследования пациенток. В исследование включили 121 женщину репродуктивного возраста с входящим

диагнозом СПКЯ при исключении прочих факторов бесплодия. Критерии отбора: входящий диагноз для госпитализации — СПКЯ, исключение трубно-перитонеального фактора бесплодия и мужского фактора бесплодия.

На дооперационном этапе все пациентки проходили общеклиническое, клинико-лабораторное и инструментальное (УЗ) обследование. Всем обследованным после получения информированного добровольного согласия на участие в исследовании выполнено хирургическое вмешательство. Интраоперационно у всех пациенток ($n=121$) проводили забор материала для гистологического исследования яичников.

В 1-ю группу вошли 54 пациентки в возрасте от 21 года до 37 лет (средний возраст $28,74 \pm 3,75$ года), направленные в городскую клиническую больницу; во 2-ю группу — 48 женщин в возрасте от 22 до 42 лет (средний возраст $28,81 \pm 3,67$ года), направленных в научно-исследовательский центр; в 3-ю группу — 19 пациенток в возрасте от 25 лет до 41 года (средний возраст $32,89 \pm 3,69$ года), направленных на лечение в коммерческую клинику. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ STATISTICA Base с применением параметрических и непараметрических методов. Рассчитывали средние арифметические, стандартные отклонения, медианы и процентиля показателей. Доверительные границы к среднему арифметическому рассчитывали на основании распределения Стьюдента. Точные 95% доверительные границы к частотам рассчитывали на основании биномиального распределения, достоверность различия частот в группах — при помощи критерия хи-квадрат.

Ввиду того, что некоторые исследуемые показатели имели распределения, значительно отличающиеся от нормального, также использовались непараметрические критерии Манна–Уитни (p^2) и Вилкоксона. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Проведение исследования согласовано Локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (выписка из протокола ЛЭК от 17.12.2021 г. № 2321). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию их медицинских данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Авторы проанализировали результаты гистологического исследования ткани яичников, полученные у женщин репродуктивного возраста с диагнозом СПКЯ после хирургического лечения. На догоспитальном этапе у всех пациенток ($n=121$) диагноз СПКЯ подтверждён по ультразвуковым (УЗ) критериям. Гистологические исследования проведены у 121 пациентки. После анализа гистологических заключений диагноз СПКЯ не был подтверждён у 78 (64%) пациенток, а гистологические заключения

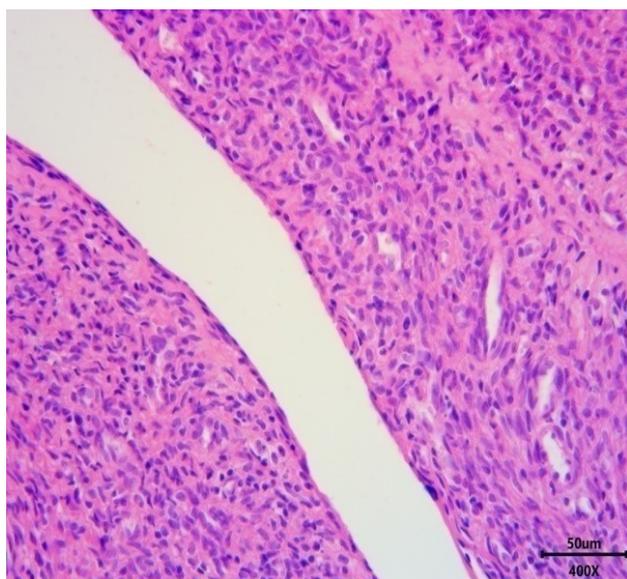
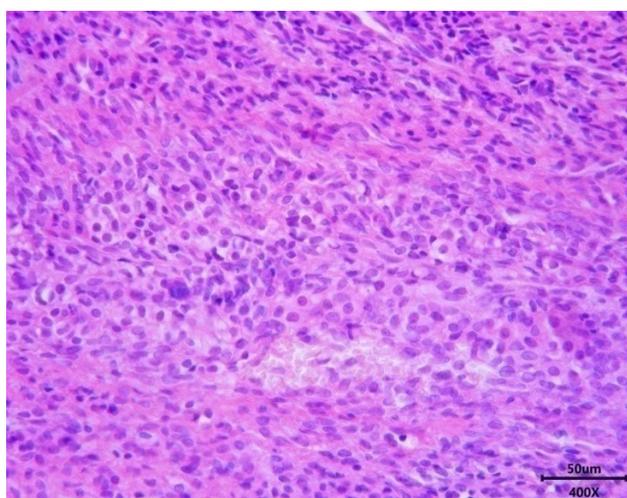
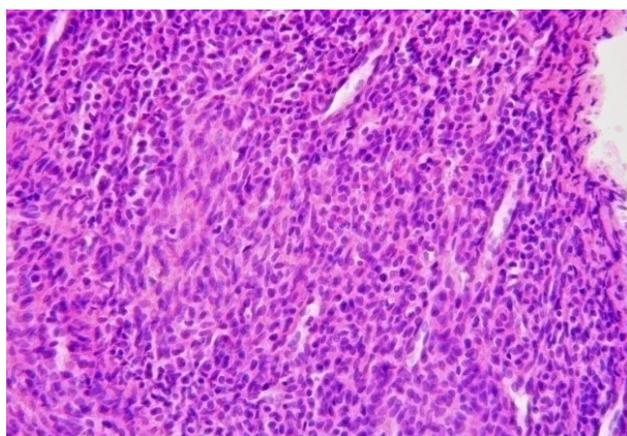
*a**b**c*

Рис. 1. Микроскопическое исследование биоптата яичников: *a* — киста без эпителиальной выстилки; *b* — жёлтое тело с кровоизлиянием; *c* — выраженная гиперклеточность и гиперплазия стромы.

Fig. 1. Microscopic examination of an ovarian biopsy: *a* — cyst without epithelial lining; *b* — yellow body with hemorrhage; *c* — pronounced hypercellularity and stroma hyperplasia.

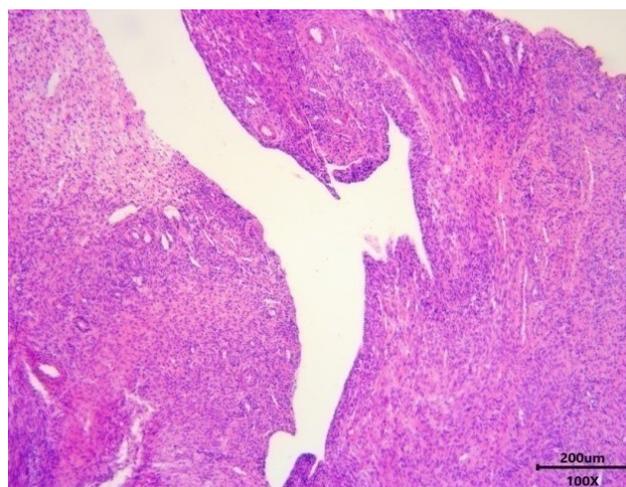
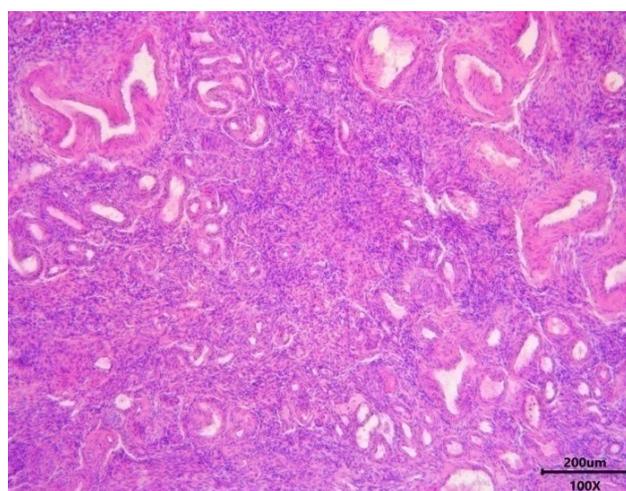
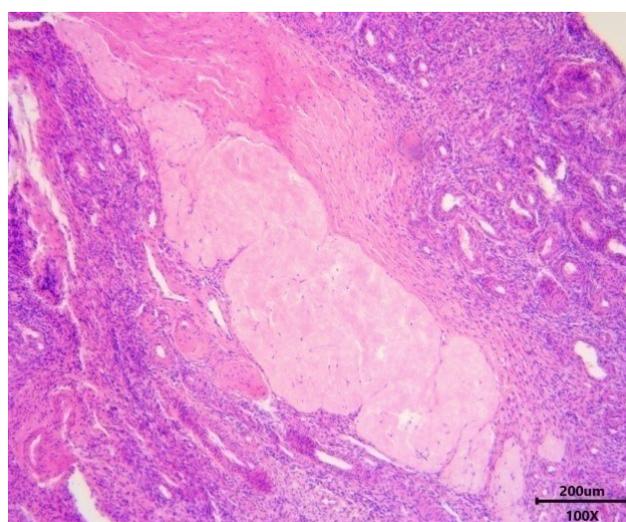
*a**b**c*

Рис. 2. Микроскопическое исследование биоптата яичников: *a* — фолликулярная киста без эпителиальной выстилки; *b* — гиперплазия и склероз стромы с многочисленными склерозированными сосудами; *c* — белое тело.

Fig. 2. Microscopic examination of an ovarian biopsy: *a* — follicular cyst without epithelial lining; *b* — hyperplasia and sclerosis of the stroma with numerous sclerosed vessels; *c* — white body.

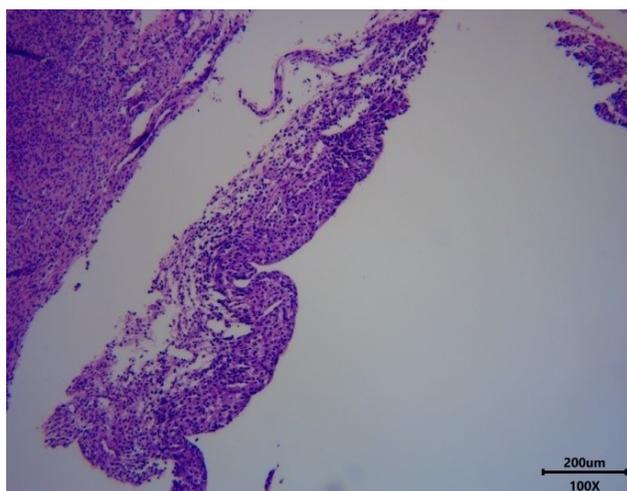
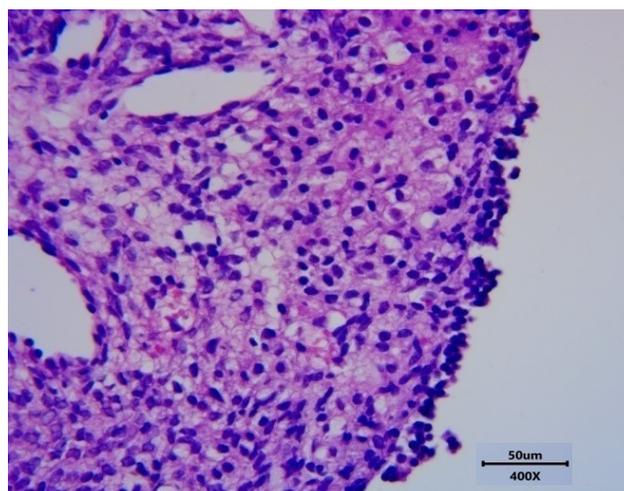
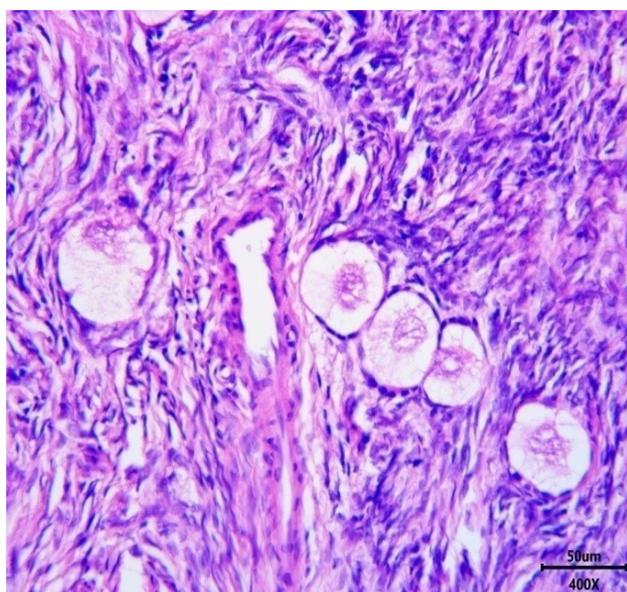
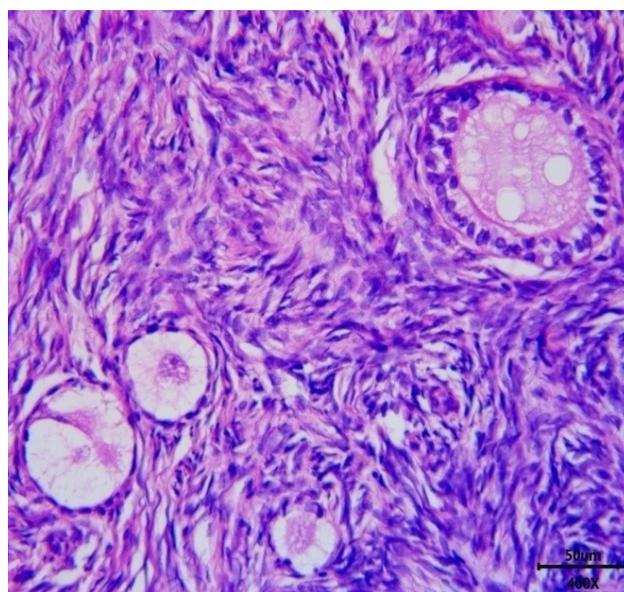
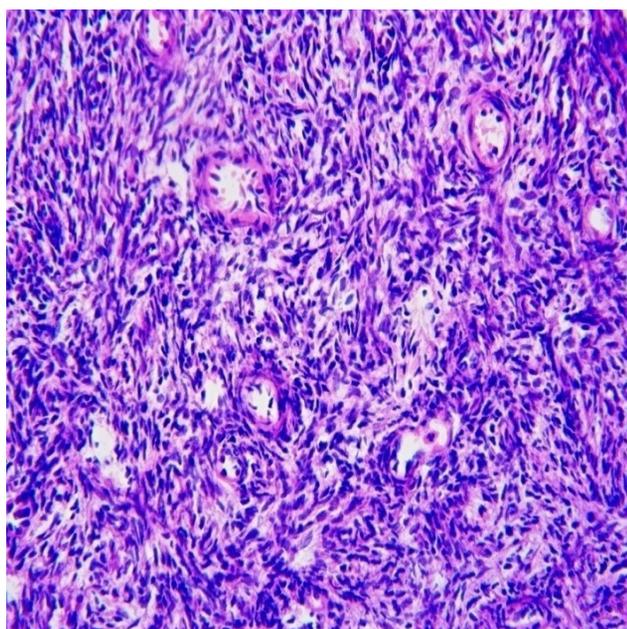
*a**b**c**d**e*

Рис. 3. Микроскопическое исследование биоптата яичника: *a, b* — крупная фолликулярная киста с признаками лютеинизации, выстланная дистрофически изменёнными гранулёзными клетками; *c, d* — многочисленные фолликулы разной степени зрелости; *e* — многочисленные сосуды со склерозированной и утолщённой стенкой, а также склероз стромы.

Fig. 3. Microscopic examination of an ovarian biopsy: *a, b* — a large follicular cyst with signs of luteinization, exiled by dystrophically altered granulosa cells; *c, d* — numerous follicles of varying degrees of maturity; *e* — numerous vessels with sclerosed and thickened wall, as well as stroma sclerosis.

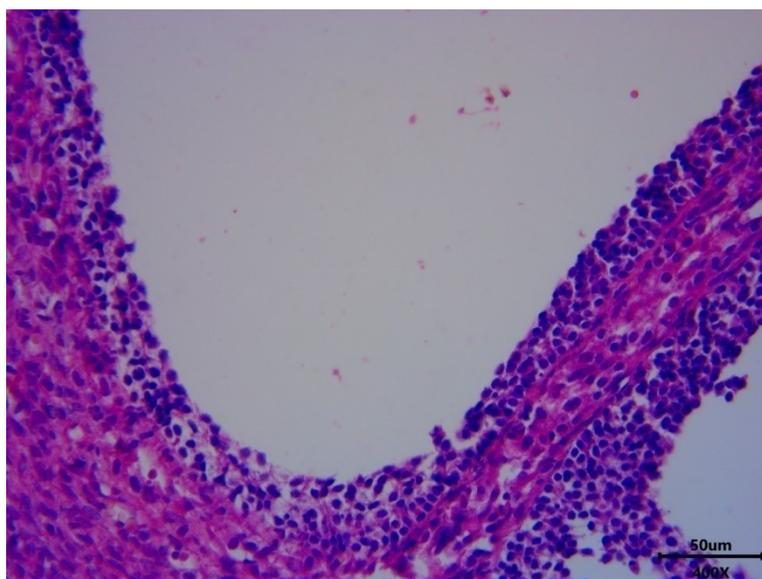
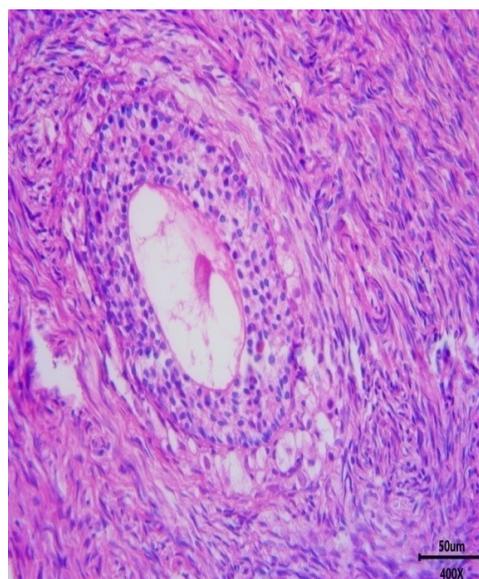
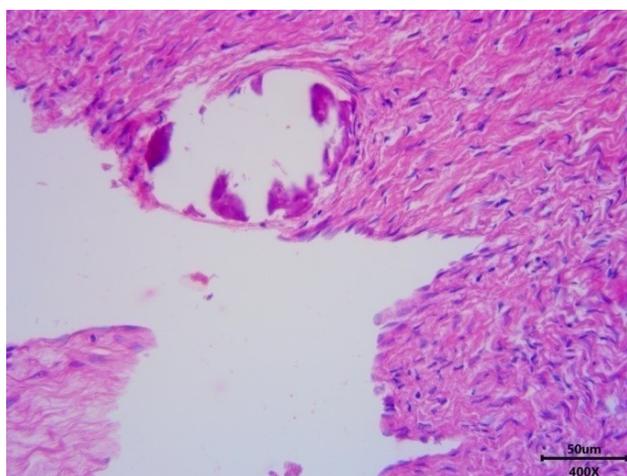
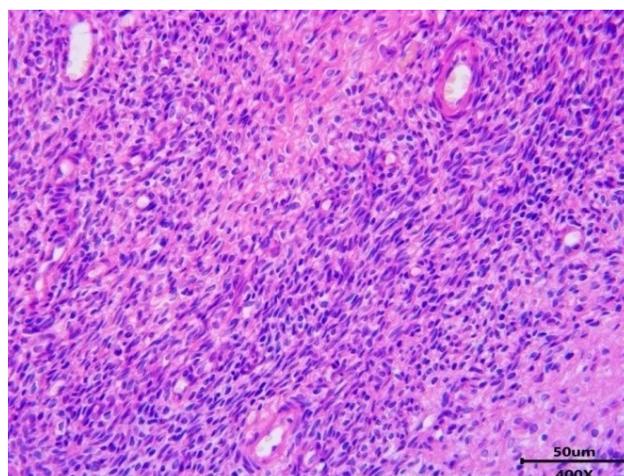
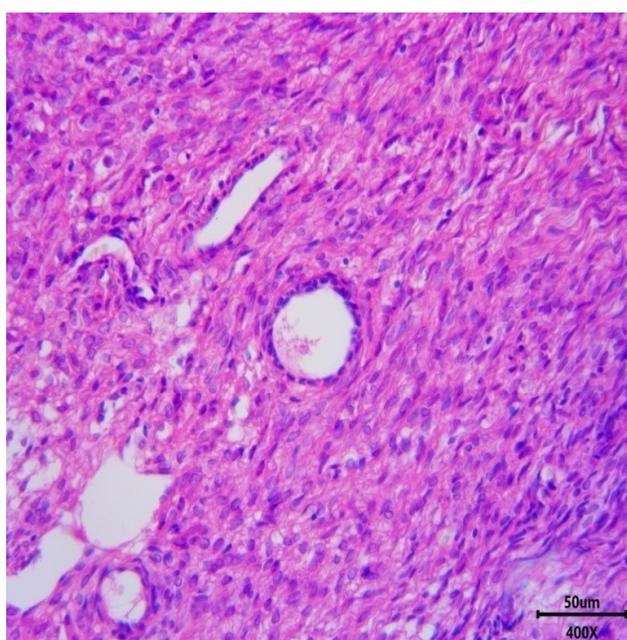
*a**b**c**d**e*

Рис. 4. Микроскопическое исследование биоптата яичника: *a, b* — несколько крупных фолликулярных кист, выстланных гранулёзными клетками с дистрофическими изменениями; *c* — кистозно-атрезированные фолликулы, некоторые с признаками дистрофии и кальцинозом; *d, e* — гиперклеточность и многочисленность сосудов стромы.

Fig. 4. Microscopic examination of the ovarian biopsy: *a, b* — several large follicular cysts lined with granulosa cells with dystrophic changes; *c* — cystic-atretic follicles, some with signs of dystrophy and calcification; *d, e* — hypercellularity and numerous vessels of the stroma.

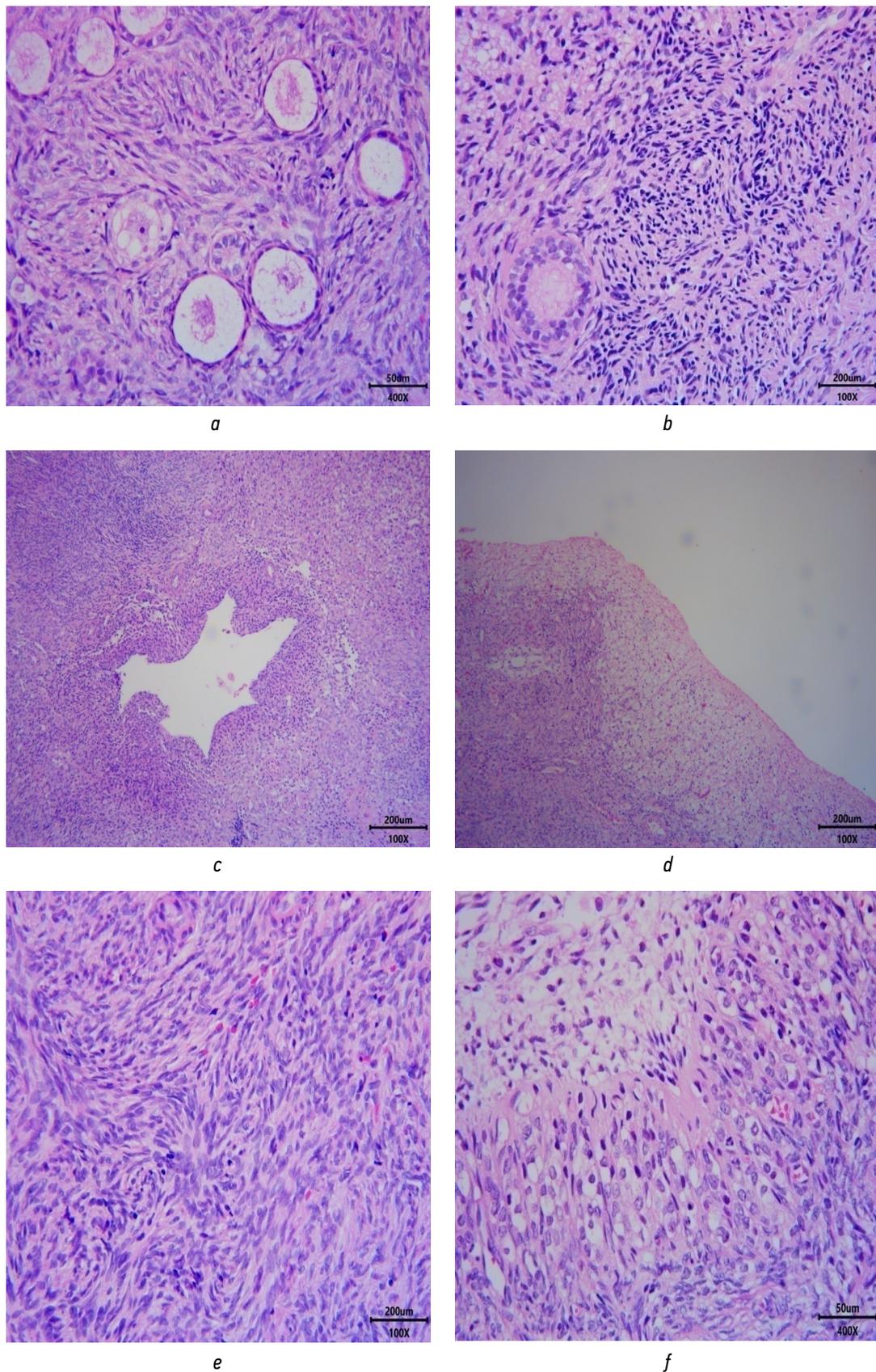


Рис. 5. Микроскопическое исследование биоптата яичников: *a, b* — определяются многочисленные примордиальные фолликулы; *c* — кистозно-атрезированный фолликул, выстланный в несколько слоёв гранулёзными клетками; *d* — жёлтое тело; *e, f* — фиброз стромы.

Fig. 5. Microscopic examination of the ovarian biopsy: *a, b* — numerous primordial follicles are detected; *c* — cystic-atretized follicle lined with granulose cells in several layers; *d* — yellow body; *e, f* — stroma fibrosis.

в виде «СПКЯ» или «нельзя исключить СПКЯ» получены только для 43 (36%) женщин.

К морфологическим макроскопическим признакам СПКЯ относятся увеличенные размеры яичников, сероватый цвет, гладкая поверхность, высокая плотность; на разрезе видны кистозные полости (атретические фолликулы). Микроскопически отмечают значительное утолщение белочной оболочки, дистрофические и атрофические изменения фолликулов, уменьшение числа примордиальных и увеличение числа кистозно-атретических фолликулов, отсутствие зрелых фолликулов и жёлтых тел, выявляются фолликулы различной степени зрелости [6, 7]. Выражены склеротические изменения в корковом, мозговом веществе и сосудах яичников, гиперплазия клеток внутренней оболочки фолликулов. В каждом из яичников типичные для синдрома Штейна–Левенталя изменения могут быть неоднородными. При синдроме Штейна–Левенталя размеры матки несколько меньше нормы, в эндометрии отмечаются различные изменения — от атрофии до гиперпластических процессов [8, 9].

Совместно с патоморфологами авторы пересмотрели и проанализировали 43 стекла с гистологическим материалом пациенток с условно подтверждённым диагнозом СПКЯ. После повторного пересмотра гистологического материала (стёкол) мы выделили две группы: 1-я — пациентки с типичными гистологическими признаками СПКЯ ($n=6$, или 14%); 2-я — с СПКЯ-подобными состояниями ($n=37$, или 86%). В гистологическом описании препаратов пациенток с СПКЯ-подобными состояниями отсутствовали типичные признаки СПКЯ. Гистологическая картина была представлена фолликулярными кистами без эпителиальной выстилки, гиперплазией, склерозом и фиброзом стромы, многочисленными склерозированными сосудами, белым телом, кистой без эпителиальной выстилки, жёлтым телом с кровоизлиянием, дистрофически изменёнными гранулёзными клетками, многочисленными фолликулами разной степени зрелости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013.
2. Геворкян М.А., Блинов Д.В., Смирнова С.О. Комбинированные оральные контрацептивы в лечении пациенток с синдромом поликистозных яичников // Акушерство, гинекология и репродукция. 2012. Т. 6, № 1. С. 39–49.
3. Balen A.H., Conway G.S., Homburg R., Legro R.S. Polycystic Ovary Syndrome. A Guide to Clinical Management. London: CRC Press, 2006. 240 p. doi: 10.3109/9780203506158
4. Гуриев Т.Д. Синдром поликистозных яичников // Акушерство, гинекология и репродукция. 2010. Т. 4, № 2. С. 10–15.
5. Лекции по общей патологической анатомии. Учебное пособие / под ред. академика М.А. Пальцева. Москва : ММА им. И.М. Сеченова, 2003. 254 с.

На рисунках 1–5 представлены гистологические картинки стёкол пациенток с СПКЯ-подобными состояниями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый анализ совпадений клинического диагноза СПКЯ и его морфофункциональных проявлений позволил обнаружить выраженные различия между истинным СПКЯ и СПКЯ-подобными состояниями. Клинические и УЗ-критерии СПКЯ не всегда позволяют правильно трактовать имеющиеся проявления. Повидимому, в окончательную трактовку диагноза СПКЯ целесообразно по возможности включать морфологическое исследование биоптатов яичников, что позволит существенно снизить частоту неоправданных хирургических вмешательств.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All the authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

6. Блесманович А.Е., Петров Ю.А., Алехина А.Г. Синдром поликистозных яичников: классика и современные нюансы // Здоровье и образование в XXI веке. 2018. Т. 20, № 4. С. 33–37. doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-4-33-37
7. Hughesdon P.E. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called “hyperthecosis” // *Obstet Gynecol Surv.* 1982. Vol. 37, N 2. P. 59–77. doi: 10.1097/00006254-198202000-00001
8. Jonard S., Robert Ya., Ardaens Y., Dewailly D. Ovarian Histology, Morphology, and Ultrasonography in the Polycystic Ovary Syndrome. Chapter 16. In: Azziz R., Nestler J.E., Dewailly D., editors. *Androgen Excess Disorders in Women. Contemporary Endocrinology.* Totowa, NJ: Humana Press, 2007. P. 183–193. doi: 10.1007/978-1-59745-179-6_16

9. Шепелькевич А.П., Барсуков А.Н., Мантачик М.В. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома поликистозных яичников // *ARS MEDICA*. 2012. № 15 (70). С. 98–105.

REFERENCES

1. Savel'yeva GM, Sukhikh GT, Manukhin IB, editors. *Gynecology. National leadership. Short Edition*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ).
2. Gevorkyan MA, Blinov DV, Smirnova SO. Combined oral contraceptives in treatment of patients with polycystic ovary syndrome. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2012;6(1):39–49. (In Russ).
3. Balen AH, Conway GS, Homburg R, Legro RS. *Polycystic Ovary Syndrome. A Guide to Clinical Management*. London: CRC Press; 2006. 240 p. doi: 10.3109/9780203506158
4. Guriev TD. Polycystic ovarian syndrome. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2010;4(2):10–15. (In Russ).
5. Pal'tsev MA, editor. *Lectures on General Pathological Anatomy. Study Guide*. Moscow: Moscow Medical Academy named after I.M. Sechenov; 2003. 254 p. (In Russ).
6. Blesmanovich AE, Petrov YuA, Alekhina AG. Syndrom of polycystic ovaries: classics and contemporary nuances. *Health and Education millennium*. 2018;20(4):33–37. (In Russ). doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-4-33-37
7. Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis". *Obstet Gynecol Surv*. 1982;37(2):59–77. doi: 10.1097/00006254-198202000-00001
8. Jonard S, Robert Ya, Ardaens Y, Dewailly D. Ovarian Histology, Morphology, and Ultrasonography in the Polycystic Ovary Syndrome. Chapter 16. In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D, editors. *Androgen Excess Disorders in Women. Contemporary Endocrinology*. Totowa, NJ: Humana Press; 2007. P. 183–193. doi: 10.1007/978-1-59745-179-6_16
9. Shepel'kevich AP, Barsukov AN, Mantachik MV. Modern approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome. *ARS MEDICA*. 2012;(15):98–105. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

***Соснова Елена Алексеевна**, д.м.н., профессор;
адрес: 119991, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>;
eLibrary SPIN: 6313-9959; e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

Грачева Татьяна Сергеевна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5102-5310>;
e-mail: gracheva_91@mail.ru

Демурa Татьяна Александровна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>;
e-mail: tatiana-a-demura@j-spacetime.com;
demura-t@yandex.ru

Крот Марина Александровна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5852-913X>;
e-mail: masolomahina@yandex.ru

AUTHORS INFO

***Elena A. Sosnova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 119991, Moscow, B. Pirogovskaya str., 2, build. 4;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>;
eLibrary SPIN: 6313-9959;
e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

Tat'yana S. Gracheva, graduate student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5102-5310>;
e-mail: gracheva_91@mail.ru

Tat'yana A. Demura, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>;
e-mail: tatiana-a-demura@j-spacetime.com;
demura-t@yandex.ru

Marina A. Krot, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5852-913X>;
e-mail: masolomahina@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author